

BIOTECNOLOGIA MICROBIANA E SUAS APLICAÇÕES NA SAÚDE

Romero Brandão Costa
Ana Lúcia Porto
Daniela Viana Marques
Raphael Andrade Silva
Kethylen Cardoso

Maria Clara do Nascimento
Maria Rafaela da Silva
Kétura Rhammá Ferreira
Juanize da Silva Batista

Biotecnologia microbiana e suas aplicações na saúde



Todo o conteúdo apresentado neste livro é de
responsabilidade do(s) autor(es).
Esta obra está licenciada com uma Licença
Creative Commons Atribuição-SemDerivações
4.0 Internacional.

Conselho Editorial

Prof. Dr. Ednilson Sergio Ramalho de Souza - UFOPA
(Editor-Chefe)
Prof. Dr. Laecio Nobre de Macedo-UFMA
Prof. Dr. Aldrin Vianna de Santana-UNIFAP
Prof^a. Dr^a. Raquel Silvano Almeida-Unespar
Prof. Dr. Carlos Erick Brito de Sousa-UFMA
Prof^a. Dr^a. Ilka Kassandra Pereira Belfort-Faculdade Laboro
Prof^a. Dr. Renata Cristina Lopes Andrade-FURG
Prof. Dr. Elias Rocha Gonçalves-IFF
Prof. Dr. Clézio dos Santos-UFRRJ
Prof. Dr. Rodrigo Luiz Fabri-UFJF
Prof. Dr. Manoel dos Santos Costa-IEMA
Prof.^a Dr^a. Isabella Macário Ferro Cavalcanti-UFPE
Prof. Dr. Rodolfo Maduro Almeida-UFOPA
Prof. Dr. Deivid Alex dos Santos-UEL
Prof.^a Dr^a. Maria de Fatima Vilhena da Silva-UFPA
Prof.^a Dr^a. Dayse Marinho Martins-IEMA
Prof. Dr. Daniel Tarciso Martins Pereira-UFAM
Prof.^a Dr^a. Elane da Silva Barbosa-UERN
Prof. Dr. Piter Anderson Severino de Jesus-Université Aix Marseille

Nossa missão é a difusão do conhecimento gerado no âmbito acadêmico por meio da organização e da publicação de livros científicos de fácil acesso, de baixo custo financeiro e de alta qualidade!

Nossa inspiração é acreditar que a ampla divulgação do conhecimento científico pode mudar para melhor o mundo em que vivemos!

Equipe RFB Editora

Romero Marcos Pedrosa Brandão Costa
Ana Lúcia Figueiredo Porto
Daniela de Araújo Viana Marques
Raphael Luiz Andrade Silva
Kethylen Barbara Barbosa Cardoso
Maria Clara do Nascimento
Maria Rafaela Oliveira Bezerra da Silva
Kétura Rhammá Cavalcante Ferreira
Juanize Matias da Silva Batista

(Organizadores)

Biotecnologia microbiana e suas aplicações na saúde

1ª Edição

Belém-PA
RFB Editora
2023

© 2023 Edição brasileira
by RFB Editora
© 2023 Texto
by Autor
Todos os direitos reservados

RFB Editora
CNPJ: 39.242.488/0001-07
Home Page: www.rfbeditora.com
Email: adm@rfbeditora.com
Telefone: 91988857730

Editor-Chefe:
Prof. Dr. Ednilson Souza
Diagramação:
Worges Editoração
Revisão de texto e capa:
Organizadores

Bibliotecária:
Janaina Karina Alves Trigo
Ramos-CRB 8/9166
Produtor editorial:
Nazareno Da Luz

Dados Internacionais de Catalogação na publicação (CIP)



B616

Biotecnologia microbiana e suas aplicações na saúde / Romero Marcos Pedrosa Brandão Costa *et al.* (Organizador). – Belém: RFB, 2023.

Outros organizadores:

Ana Lúcia Figueiredo Porto
Daniela de Araújo Viana Marques
Raphael Luiz Andrade Silva
Kethylen Barbara Barbosa Cardoso
Maria Clara do Nascimento
Maria Rafaela Oliveira Bezerra da Silva
Kétura Rhammá Cavalcante Ferreira
Juanize Matias da Silva Batista

Livro em PDF

ISBN 978-65-85712-37-8

DOI 10.46898/rfb.d9e8eec7-883c-4468-b034-24b5a4630fb3

1. Introdução à biotecnologia microbiana. I. Costa, Romero Marcos Pedrosa Brandão *et al.* (Organizador). II. Título.

CDD 570

Índice para catálogo sistemático

I. Biologia.

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO 7

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO À BIOTECNOLOGIA MICROBIANA 9

Kethylen Barbara Barbosa Cardoso
Raphael Luiz Andrade Silva
Maria Rafaela Oliveira Bezerra da Silva
Daniela de Araújo Viana Marques
Romero Marcos Pedrosa Brandão Costa
DOI: 10.46898/rfb.9786558895886.1

CAPÍTULO 2

MICROBIOLOGIA APLICADA AO TRATAMENTO DE FERIDAS: ESTRATÉGIAS PARA O CONTROLE MICROBIANO E CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS..... 23

Kétura Rhammá Cavalcante Ferreira
Kethylen Barbara Barbosa Cardoso
Vinicius Breno Silva de Araújo
Romualdo Brandão Costa Junior
Juanize Matias da Silva Batista
Ana Lúcia Figueiredo Porto
DOI: 10.46898/rfb.9786558895886.2

CAPÍTULO 3

MICRORGANISMOS COM AÇÃO ANTIPARASITÁRIA: UMA FONTE VALIOSA E POUCO EXPLORADA DE PRODUTOS COM ALTO VALOR AGREGADO 45

Maria Rafaela Oliveira Bezerra da Silva
Maria Eduarda Moura Mendes
Bruna Emanuelle Gomes do Nascimento
Diego Gomes Ramos
Raquel Pedrosa Bezerra
Daniela de Araújo Viana Marques
DOI: 10.46898/rfb.9786558895886.3

CAPÍTULO 4

LECTINAS MICROBIANAS: PERSPECTIVAS NA SAÚDE E TERAPIAS INOVADORAS 65

Maria Clara do Nascimento
Ana Sofia Faria Pereira
Pedro Melo Cordeiro de Freitas
Nilson Fernando Barbosa da Silva
Juanize Matias da Silva Batista
Thiago Pajeú Nascimento
Ana Lúcia Figueiredo Porto
Romero Marcos Brandão da Costa
DOI: 10.46898/rfb.9786558895886.4

CAPÍTULO 5

ENZIMAS FIBRINOLÍTICAS MICROBIANAS COMO ABORDAGEM PROMISSORA PARA DISTÚRBIOS TROMBOEMBÓLICOS 85

Kethylen Barbara Barbosa Cardoso
Maria Clara do Nascimento
Celso Lucas Gomes da Silva
Diva Maria Izabel de Oliveira Silva Melo
Kétura Rhammá Cavalcante Ferreira
Juanize Matias da Silva Batista
Thiago Pajeú Nascimento
Ana Lúcia Figueiredo Porto
DOI: 10.46898/rfb.9786558895886.5

ÍNDICE REMISSIVO 100

APRESENTAÇÃO

A Biotecnologia Microbiana é uma das áreas mais promissoras da ciência, trazendo avanços significativos tanto para a saúde humana quanto para a preservação do meio ambiente. Com um enfoque inovador e abrangente, o livro 'BIOTECNOLOGIA MICROBIANA E SUAS APLICAÇÕES NA SAÚDE' destaca a crescente importância desta área científica. Esta obra explora o potencial transformador dos microrganismos para solucionar desafios sociais emergentes, aborda aplicações em saúde, incluindo cicatrização, câncer, problemas hematológicos e combate a doenças negligenciadas, traz ainda perspectivas industriais e tecnológicas, revelando possibilidades inexploradas e as oportunidades de desenvolvimento para o futuro da ciência. Escrito por especialistas, pesquisadores e estudantes na área, é uma leitura essencial para aqueles que buscam entender o poder inovador da Biotecnologia Microbiana e suas contribuições valiosas para a sociedade e o meio ambiente.

Romero Marcos Pedrosa Brandão Costa

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO À BIOTECNOLOGIA MICROBIANA

Kethylen Barbara Barbosa Cardoso¹

Raphael Luiz Andrade Silva²

Maria Rafaela Oliveira Bezerra da Silva³

Daniela de Araújo Viana Marques⁴

Romero Marcos Pedrosa Brandão Costa⁵

DOI: 10.46898/rfb.9786558895886.1

¹ Centro de Biociências - CB, Universidade Federal de Pernambuco

² Instituto de Ciências Biológicas - ICB, Universidade de Pernambuco

³ Instituto de Ciências Biológicas - ICB, Universidade de Pernambuco

⁴ Instituto de Ciências Biológicas - ICB, Universidade de Pernambuco

⁵ Instituto de Ciências Biológicas - ICB, Universidade de Pernambuco

RESUMO

A biotecnologia microbiana é um campo em constante evolução, despertando interesse devido ao potencial para revolucionar ciência e indústria. Este capítulo visa oferecer uma visão abrangente da biotecnologia microbiana, explorando conceitos, histórico e aplicações em diversos setores e perspectivas futuras. Compreender a interação entre a ciência dos microrganismos e a manipulação genética revela oportunidades e desafios nesse campo. A pesquisa científica em bases de dados foi usada para compilar informações atualizadas sobre biotecnologia microbiana. Estudos e artigos foram selecionados para apresentar a história, conceitos básicos e aplicações de microrganismos em diferentes indústrias. A biotecnologia microbiana possui aplicação diversificada. Na indústria farmacêutica, microrganismos são fontes de novos agentes quimioterápicos, vacinas e hormônios. Alimentos fermentados e bioplásticos são produzidos por fungos. Algumas algas têm potencial para geração de biocombustíveis e captura de CO₂. Além disso, microrganismos desempenham papel na biorremediação, produção sustentável de etanol e agricultura. Com avanços tecnológicos, espera-se maior capacidade de projetar microrganismos com características específicas para aplicações futuras.

Palavras-chave: Potencial biotecnológico; microrganismos; multidisciplinaridade; aplicações industriais; inovação.

1 INTRODUÇÃO

A biotecnologia microbiana, como um campo multidisciplinar e em constante evolução, tem despertado um crescente interesse nos últimos anos devido ao seu vasto potencial para transformar e revolucionar diversas áreas da ciência e da indústria (SCHLEGEL & LAFFERTY, 2020). Essa ciência se dedica ao estudo e manipulação

de microrganismos, como bactérias, vírus, fungos e microalgas, que atuam como protagonistas nesse cenário por sua impressionante versatilidade e diversidade (SMITH *et al.*, 2019; BALTZ, 2018; NIELSEN *et al.*, 2021).

Contudo, o potencial da biotecnologia microbiana não se limita ao que já foi conquistado. Com cada vez mais avanços tecnológicos e uma compreensão mais aprofundada dos microrganismos, o campo está constantemente abrindo novas perspectivas e enfrentando desafios inexplorados. Questões éticas e de segurança também emergem à medida que os microrganismos geneticamente modificados são utilizados em diferentes contextos (HOWELL *et al.*, 2018).

Este capítulo tem como objetivo fornecer uma visão abrangente e atualizada sobre a introdução à biotecnologia microbiana, explorando suas bases conceituais, suas aplicações práticas em diversos setores e suas perspectivas para o futuro. Ao entender a fascinante interação entre a ciência dos microrganismos e as possibilidades de manipulação genética, os leitores serão levados a descobrir um universo de oportunidades e desafios que moldam o presente e o futuro da biotecnologia microbiana

2 BREVE HISTÓRICO DA BIOTECNOLOGIA MICROBIANA

A história da biotecnologia microbiana remonta a milhares de anos, com evidências de seu uso desde a antiguidade. Culturas antigas, como os egípcios e os sumérios, utilizavam microrganismos, de forma rudimentar, para a produção de alimentos fermentados, como o pão e a cerveja (MADIGAN *et al.*, 2021). Ao longo da história da ciência, a descoberta e estudo de microrganismos representaram marcos significativos. Desde a observação de microscópios rudimentares por Antonie

van Leeuwenhoek, no século XVII, até a teoria dos germes proposta por Louis Pasteur, no século XIX, a compreensão dos micróbios revolucionou a compreensão da vida e doenças. A descoberta de penicilina por Alexander Fleming, em 1928, impulsionou a era dos antibióticos, desbravando caminhos para a Biotecnologia Microbiana moderna (MARESSO, 2019).

Desde então, diversas pesquisas vêm sendo realizadas com esses seres vivos e o estudo das interações entre microrganismos e seus ambientes proporcionou *insights* fundamentais para a manipulação de processos biológicos, assim como, para o desenvolvimento da Biotecnologia Microbiana. A descoberta de enzimas e vias metabólicas, como as utilizadas em fermentação e produção de compostos de interesse, impulsionou avanços em aplicações industriais. A compreensão dos microrganismos patogênicos permitiu o desenvolvimento de vacinas e tratamentos eficazes, contribuindo para a saúde humana (YADAV *et al.*, 2020).

O contínuo avanço da Biotecnologia Microbiana deve-se ao desenvolvimento de técnicas e ferramentas inovadoras. A biologia molecular possibilitou a manipulação genética de microrganismos, viabilizando a criação de cepas com características específicas para aplicações biotecnológicas. A evolução da cultura de células e técnicas de fermentação permitiu a produção em larga escala de produtos biotecnológicos. Além disso, o uso de técnicas de sequenciamento genético acelerou a identificação de microrganismos com potencial biotecnológico, expandindo as possibilidades de pesquisa e desenvolvimento (GOHIL *et al.*, 2019).

Em suma, os marcos históricos do estudo de microrganismos, as contribuições da microbiologia e o desenvolvimento de técnicas fundamentais têm sido fundamentais para o progresso da Biotecnologia Microbiana. Essa ciência dinâmica continua a explorar o potencial

transformador dos micróbios, impulsionando inovações e soluções para os desafios da sociedade contemporânea. A compreensão desses pilares é essencial para abrir novos horizontes e potencializar o impacto da Biotecnologia Microbiana em favor do bem-estar humano e da sustentabilidade do meio ambiente, um breve resumo da história da biotecnologia microbiana pode ser visto na Figura 1.

Figura 1. Linha temporal dos principais acontecimentos da história da biotecnologia microbiana



Fonte: autores (2023).

3 CONCEITOS BÁSICOS DE MICROBIOLOGIA

Também chamados de micróbios, os microrganismos são seres vivos individualmente muito pequenos, que constituem um alicerce fundamental para o equilíbrio da vida na Terra. São representados pelas bactérias, fungos, protozoários e algas. Na microbiologia, a função, morfologia e estrutura desses organismos, além de sua ecologia, genética e fisiologia são estudados. E as descobertas vêm impulsionando inúmeras aplicações práticas em diversas esferas da sociedade (TAFINTSEVA *et al.*, 2018; MARAZ & KHAN, 2021).

A riqueza da Biotecnologia Microbiana reside na notável diversidade desses microrganismos. As bactérias, com sua versatilidade metabólica e capacidade de produzir compostos bioativos, abrem caminho para o desenvolvimento de medicamentos e produtos inovadores. São organismos unicelulares procariontes, possuem uma membrana celular que envolve seu citoplasma, onde ocorrem as principais reações metabólicas (SUCKJOON *et al.*, 2017). Elas também possuem uma parede celular rígida composta por peptidoglicano, que fornece estrutura e proteção. Algumas bactérias possuem uma cápsula ou uma camada de glicocálix que envolve a parede celular, proporcionando proteção adicional contra o sistema imunológico do hospedeiro e ajudando na adesão a superfícies. As bactérias podem ser classificadas com base em seu metabolismo em aeróbicas (necessitam de oxigênio), anaeróbicas (não toleram oxigênio), ou facultativas (podem sobreviver tanto na presença quanto na ausência de oxigênio). Além disso, as bactérias podem ser autotróficas, obtendo energia a partir da fixação de carbono, ou heterotróficas, adquirindo energia a partir da quebra de compostos orgânicos. Em geral, a morfologia e fisiologia das bactérias são adaptadas para uma ampla gama de ambientes, permitindo que esses microrganismos sejam encontrados em praticamente todos os ecossistemas do planeta (EL-SHAROUD, 2007).

Os fungos, com sua notável habilidade de secreção enzimática, desempenham um papel vital na produção industrial de bioplásticos e enzimas de valor agregado. São organismos eucariontes que exibem uma ampla diversidade morfológica e fisiológica, sendo os principais grupos os unicelulares, como as leveduras, e os multicelulares, como os cogumelos e os bolores. A estrutura básica dos fungos multicelulares consiste em filamentos finos chamados hifas, que se agrupam formando o micélio, que é a parte vegetativa do fungo (VISHNIAC, 1959). São seres heterotróficos e desta forma secretam enzimas ex-

tracelulares que quebram moléculas complexas em substâncias mais simples, que são posteriormente absorvidas pelas hifas.

Outra característica importante é a reprodução dos fungos. Eles podem se reproduzir assexuadamente através de esporulação, onde produzem esporos que são liberados no ambiente e germinam quando encontram condições favoráveis. Além disso, muitos fungos também podem se reproduzir sexualmente, onde ocorre a fusão de células especializadas de dois indivíduos diferentes, resultando na formação de esporos com variabilidade genética. Os fungos desempenham papéis essenciais nos ecossistemas, atuando como decompositores, pois são capazes de quebrar materiais orgânicos mortos, reciclando nutrientes de volta ao ambiente, sendo amplamente utilizados no aproveitamento de resíduos industriais (WALKER & WHITE, 2005).

Já as algas, verdadeiras usinas fotossintéticas, mostram potencial para a geração de biocombustíveis e captura de CO₂. São microrganismos unicelulares ou multicelulares que pertencem ao grupo dos protistas eucariontes, podendo ser encontrados em uma grande variedade de habitats aquáticos, como oceanos, lagos, rios e até mesmo em ambientes terrestres úmidos. Apesar de serem microscópicas, sua importância ecológica é enorme, desempenhando papéis cruciais na produção de oxigênio e na base da cadeia alimentar aquática. Morfológicamente, as algas podem ter formas e tamanhos muito variados. Algumas são unicelulares e apresentam formas esféricas (cocos), ovais, em bastão (bacilos) ou em espiral (espirilos). Outras podem ser multicelulares e formar colônias ou filamentos. Suas cores podem variar entre o verde, vermelho, amarelo, marrom e azul, devido à presença de diferentes pigmentos fotossintéticos. Esses pigmentos conferem às microalgas uma de suas maiores vantagens, a captura de energia da luz solar para converter dióxido de carbono e água em compostos orgânicos e oxigênio (QUEIROZ, VIEIRA & MARONESE, 2019).

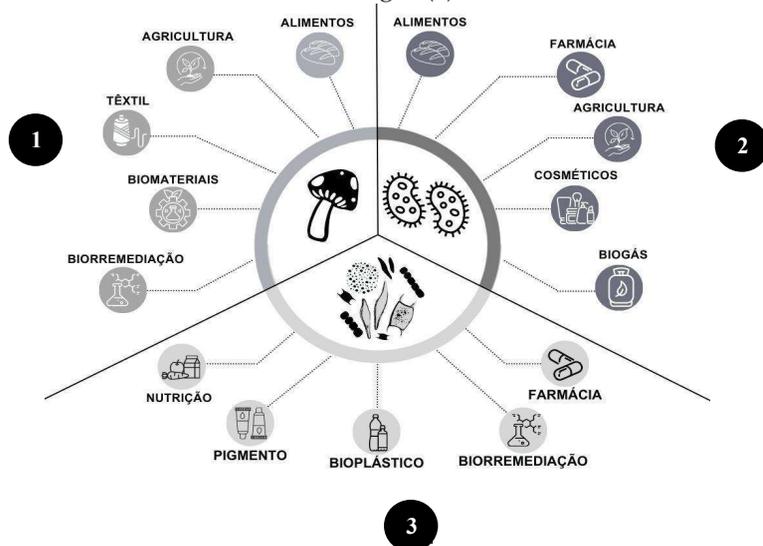
A compreensão da estrutura e fisiologia dos microrganismos é crucial para o avanço da Biotecnologia Microbiana. A arquitetura celular e a organização dos componentes intracelulares influenciam diretamente suas propriedades e capacidades. A adaptação metabólica dos micróbios permite a produção de uma vasta gama de compostos, como enzimas, proteínas terapêuticas e biomateriais.

4 APLICAÇÕES BIOTECNOLÓGICAS DOS MICRORGANISMOS

Existe uma tendência natural em associar os microrganismos a seres patogênicos causadores de infecções e de inúmeros transtornos. Todavia, apenas uma minoria desses organismos são considerados nocivos ou com potencial para provocar doenças (Silva *et al.*, 2013). A maioria deles são benéficos para os humanos pois participam ativamente nos ciclos naturais do planeta ou fazem parte da microbiota normal do corpo humano, onde estabelecem relações benéficas com o organismo. Além disso, com os avanços biotecnológicos, tornou-se possível identificar e caracterizar muitos desses seres vivos, evidenciando que também possuem várias aplicações na área da saúde, agricultura, meio ambiente, energia e indústria (LIU, X.; KOKARE, 2023; MARAZ & KHAN, 2021).

No escopo das aplicações microbianas para o setor biotecnológico, a abordagem clássica para disponibilizar um produto comercial ou processo industrial se inicia com a coleta do material biológico, selecionado a partir de uma minuciosa triagem das propriedades do microrganismo, seguida por inúmeros testes que tem o objetivo de validar a metodologia aplicada, garantindo sua reprodutibilidade e atividade biológica. (BULL; WARD; GOODFELLOW, 2000). Algumas das principais indústrias favorecidas pelo potencial de microrganismos estão descritas na Figura 2.

Figura 2. Principais indústrias de aplicação de microrganismos e seus produtos, subdivididas em Aplicação dos fungos (1); Aplicação das bactérias (2); Aplicação das algas (3).



Fonte: autores (2023).

Até o momento o maior impacto no setor biotecnológico foi na área farmacêutica. Nessa indústria, os microrganismos são intensamente explorados e utilizados como fonte de novas moléculas para o desenvolvimento de novos agentes quimioterápicos. Algumas enzimas, como a L-asparaginase, já são utilizadas em virtude de sua ação antitumoral. Outros exemplos, são a Penicilina e Eritromicina, derivadas de fungos e bactérias, que são utilizadas na preparação de antibióticos. Com o desenvolvimento da tecnologia do DNA recombinante, que permite utilizar microrganismos modificados, esses seres vivos também já são utilizados na produção de vacinas, antibióticos e hormônios (KALSOOM *et al.*, 2020; KAPOOR *et al.*, 2020; THAPA *et al.*, 2019). Estudos em fases iniciais, que tem o objetivo de prospectar esses microrganismos e suas moléculas associadas, como medicamentos, também estão sendo desenvolvidos e alguns deles podem ser visualizados ao longo do livro.

Devido a seus bioativos, fica evidente que além do setor farmacêutico, esses micróbios possuem potencial significativo de desenvolvimento de produtos para os demais setores. Na produção de alimentos fermentados, por exemplo, as bactérias e os fungos desempenham papéis essenciais no processo de fermentação, atuando na conversão de açúcares em álcool, ácido lático e outras substâncias que conferem sabor, aroma e textura aos produtos. Dentre os inúmeros alimentos que possuem fungos ou bactérias em seu processo de fabricação estão: iogurte, queijo, pão, cerveja e vinho (COLLADOS *et al.*, 2020; KAUR & GILL, 2019). As algas também fazem parte da dieta humana há milhares de anos. Atualmente, são utilizadas para alimentos e aditivos alimentares ou como agentes espessantes em alimentos e bebidas. Seus ativos são considerados nutracêuticos, ou seja, contêm compostos que beneficiam a saúde humana, em vista disso, o cultivo e colheita desses microrganismos vêm movimentando centenas de milhares de dólares por ano (WELLS *et al.*, 2017).

Algumas espécies de microrganismos são capazes de fermentar biomassa vegetal, como cana-de-açúcar, milho e celulose, para a produção sustentável de etanol. Além das cepas já conhecidas como fonte de energia renovável, estudos estão em andamento para o desenvolvimento de microrganismos geneticamente modificados que possam produzir biocombustíveis (SILVA *et al.*, 2021; SONI, SHARMA & SONI, 2023; VERMA & KUMAR, 2021). Ainda na biotecnologia sustentável, os microrganismos possuem a capacidade de degradar substâncias tóxicas e poluentes do meio ambiente, um processo conhecido como biorremediação. Determinadas bactérias e fungos são capazes de metabolizar compostos químicos perigosos, como hidrocarbonetos, pesticidas e metais pesados, transformando-os em formas menos tóxicas ou inertes ao meio ambiente (BHANDARI *et al.*, 2021; SHAH *et al.*, 2020; VERMA & KUILA, 2019). No setor agrícola, a Bio-

tecnologia Microbiana contribui com bioinseticidas e biofertilizantes, reduzindo o uso de pesticidas químicos e promovendo a sustentabilidade (REZENDE *et al.*, 2021).

Portanto, fica evidente que a biotecnologia tem aproveitado o potencial dos microrganismos para desenvolver soluções inovadoras em várias áreas, contribuindo para o avanço científico e tecnológico, bem como para o desenvolvimento sustentável. Desta forma, as perspectivas para a Biotecnologia Microbiana são altamente promissoras. Com avanços contínuos em técnicas de manipulação genética e biologia sintética, espera-se que a capacidade de projetar microrganismos com características específicas seja cada vez mais aprimorada.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BHANDARI, S. *et al.* Microbial enzymes used in bioremediation. **Journal of Chemistry**, v. 2021, p. 1-17, 2021.

BULL, A. T.; WARD, A. C.; GOODFELLOW, M. Search and discovery strategies for biotechnology: the paradigm shift. **Microbiology and Molecular biology reviews**, v. 64, n. 3, p. 573-606, 2000.

COLLADOS, A. *et al.* Applying food enzymes in the kitchen. **International Journal of Gastronomy and Food Science**, v. 21, p. 100212, 2020.

EL-SHAROUD, W. (Ed.). Bacterial physiology: a molecular approach. **Springer Science & Business Media**, 2007.

GOHIL, N. *et al.* Molecular biology techniques for the identification and genotyping of microorganisms. In: **Microbial Genomics in Sustainable Agroecosystems: Volume 1**. Singapore: Springer Singapore, p. 203-226, 2019

HOWELL, E L. et al. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine report on genetically engineered crops influences public discourse. **Politics and the Life Sciences**, v. 37, n. 2, p. 250-261, 2018.

KALSOOM, M. et al. Biological importance of microbes in agriculture, food and pharmaceutical industry: A review. **Innovare Journal of Life Sciences**, v. 8, n. 6, 2020.

KAUR, H.; GILL, P. K. Microbial enzymes in food and beverages processing. *In:Engineering tools in the beverage industry*. Woodhead Publishing, 2019. p. 255-282.

KAPOOR, D. et al. Microbes in pharmaceutical industry. **Microbial diversity, interventions and scope**, p. 259-299, 2020.

LIU, X.; KOKARE, C. Microbial enzymes of use in industry. *In: Biotechnology of microbial enzymes*. Academic Press, 2023. p. 405-444.

MARESSO, A. W. A. Short history of microbiology. **Bacterial Virulence**, p. 1-6, 2019.

MARAZ, K. M.; KHAN, R. A. An overview on impact and application of microorganisms on human health, medicine and environment. **GSC Biological and Pharmaceutical Sciences**, v. 16, n. 1, p. 089-104, 2021.

QUEIROZ, M. I.; VIEIRA, J. G.; MARONEZE, M. M. Morphophysiological, structural, and metabolic aspects of microalgae. *In: Handbook of Microalgae-Based Processes and Products*. Academic Press, p. 25-48, 2019.

SHAH, M. P. **Microbial bioremediation & biodegradation**. Springer, 2020.

SILVA, E. R.; SOUZA, A. S. Introdução à Microbiologia. *In: Introdução ao estudo da microbiologia: teoria e prática*. Brasília: Editora IFB, 2013.

SILVA, M. R. O. B. et al. Assessment of the potential of *Dunaliella* microalgae for different biotechnological applications: A systematic review. **Algal Research**, v. 58, p. 102396, 2021.

SONI, S. K.; SHARMA, A.; SONI, R. Microbial Enzyme Systems in the Production of Second Generation Bioethanol. **Sustainability**, v. 15, n. 4, p. 3590, 2023.

SUCKJOON, J. et al. Fundamental principles in bacterial physiology - history, recent progress, and the future with focus on cell size control: A Review. **Cell Behavior**, 2017.

TAFINTSEVA, V. *et al.* Hierarchical classification of microorganisms based on high-dimensional phenotypic data. **Journal of Biophotonics**, v. 11, n. 3, p. e201700047, 2018.

THAPA, S. et al. Biochemical characteristics of microbial enzymes and their significance from industrial perspectives. **Molecular biotechnology**, v. 61, p. 579-601, 2019.

VERMA, S.; KUILA, A. Bioremediation of heavy metals by microbial process. **Environmental Technology & Innovation**, v. 14, p. 100369, 2019.

VERMA, N.; KUMAR, V.. Microbial conversion of waste biomass into bioethanol: current challenges and future prospects. **Biomass Conversion and Biorefinery**, p. 1-38, 2021.

VISHNIAC, W. Fisiologia dos Fungos. **The Yale Journal of Biology and Medicine**, v. 31, n. 6, pág. 438-439, 1959.

WALKER, G. M.; WHITE, N. A. Introduction to fungal physiology. **Fungi: biology and applications**, p. 1-35, 2005.

WELLS, M. L. et al. Algae as nutritional and functional food sources: revisiting our understanding. **Journal of applied phycology**, v. 29, p. 949-982, 2017.

YADAV, A. N. et al. Microbial biotechnology for sustainable biomedicine systems: Current research and future challenges. **New and Future Developments in Microbial Biotechnology and Bioengineering**, p. 281-292, 2020.

CAPÍTULO 2

MICROBIOLOGIA APLICADA AO TRATAMENTO DE FERIDAS: ESTRATÉGIAS PARA O CONTROLE MICROBIANO E CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS

Kétura Rhammá Cavalcante Ferreira¹
Kethylen Barbara Barbosa Cardoso²
Vinicius Breno Silva de Araújo³
Romualdo Brandão Costa Junior⁴
Juanize Matias da Silva Batista⁵
Ana Lúcia Figueiredo Porto⁶

DOI: 10.46898/rfb.9786558895886.2

1 1Centro de Biociências - CB, Universidade Federal de Pernambuco.

2 1Centro de Biociências - CB, Universidade Federal de Pernambuco.

3 2Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal - Universidade Federal Rural de Pernambuco.

4 2Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal - Universidade Federal Rural de Pernambuco.

5 2Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal - Universidade Federal Rural de Pernambuco.

6 3Instituto de Ciências Biológicas - ICB, Universidade de Pernambuco.

RESUMO

Feridas são lesões na pele causadas por diversos fatores, tornando-a vulnerável a infecções por microrganismos patogênicos. Essas infecções podem levar a complicações e retardar o processo de cicatrização. O controle microbiano é fundamental para mitigar os riscos de infecção, e estratégias como esterilização, desinfecção e o uso de agentes antimicrobianos são aplicadas. Este capítulo aborda em uma revisão narrativa, os principais desafios na cicatrização de feridas, e as técnicas que vêm sendo utilizadas e melhoradas para enfrentá-lo. O colágeno desempenha um papel fundamental no processo de cicatrização, e a colagenase é uma enzima que atua na degradação do colágeno, facilitando a regeneração do tecido. Estratégias para tratamento de feridas incluem diferentes tipos de curativos e substitutos de pele têm sido promissoras no desenvolvimento de produtos para acelerar a cicatrização. Avanços nessas áreas podem levar a terapias mais eficazes, melhorando a qualidade de vida dos pacientes com feridas crônicas ou de difícil cicatrização.

Palavras-chave: microbiologia cultânea; biologia das feridas; colagenases; cicatrização de tecidos; abordagem terapêutica.

1 INTRODUÇÃO

Feridas são lesões que afetam a integridade da pele e podem ser causadas por diversos fatores, como cortes, queimaduras e contusões que podem levar a casos de ulcerações. A partir do momento que a pele é lesada, a ferida torna-se suscetível à invasão de microrganismos com potencial patogênico (OLIVEIRA *et al.*, 2021).

A presença de microrganismos patogênicos podem causar problemas severos a indivíduos acometidos, incluindo infecções sistêmicas e retardo na cicatrização (PERCIVAL, *et al.*, 2015). Dessa

forma, feridas representam um desafio significativo para a saúde humana, exigindo não somente cuidados adequados quanto também estratégias eficientes para o controle microbiano tópico e possibilitar uma cicatrização adequada. O desenvolvimento da cicatrização é subdividido em três fases que podem ocorrer concomitantemente, sendo elas: inflamação, proliferação e remodelamento (ISAAC *et al.*, 2010).

Estratégias para o controle microbiano são fundamentais na busca por mitigar as ameaças causadas por microrganismos patogênicos, responsáveis por diversas doenças infecciosas. Dentre elas a esterilização e desinfecção na superfície de objetos e materiais biológicos e também em uma frente farmacológica, a utilização de agentes antimicrobianos como antibióticos e antivirais que tem como o objetivo neutralizar especificamente potenciais patógenos, enquanto as demais células do tecido permanecem íntegras. Além disso, destacam-se técnicas inovadoras como a utilização de biomateriais e nanopartículas para o controle microbiano (BERTOGLIO *et al.*, 2020).

Para aperfeiçoar o processo de cicatrização de feridas, o controle dos microrganismos no local é primordial. Portanto, a limpeza e desinfecção adequadas da ferida são essenciais para reduzir a carga bacteriana, sendo que abordagens multidisciplinares são necessárias. Após uma limpeza apropriada, estratégias como o uso de curativos adequados desempenham papel fundamental para evitar contaminações adicionais e auxiliar no processo de cicatrização (ARAGÃO, 2013). Além disso, a utilização de biopolímeros (CHOPRA *et al.*, 2022) também contribui para a melhora da cicatrização. Outras estratégias são aplicadas dependendo das circunstâncias em que a ferida se encontra, tais como enxertos de pele, terapia com luz de baixa intensidade e terapia com oxigênio hiperbárico. Essas abordagens

combinadas possibilitam uma resposta eficaz no processo de cura de feridas, promovendo a regeneração saudável dos tecidos lesados.

Em suma, diante da complexidade das feridas e da ameaça representada pela invasão de microrganismos patogênicos, é evidente a necessidade de estratégias eficientes para o controle microbiano e promoção da cicatrização adequada. A esterilização, desinfecção e o uso de agentes antimicrobianos têm se mostrado fundamentais na mitigação dos riscos de infecções e complicações. Além disso, o emprego de técnicas inovadoras, como biomateriais e nanopartículas, vem se destacando na busca por soluções mais eficazes. A abordagem multidisciplinar, que envolve a limpeza e desinfecção adequadas da ferida, o uso de curativos apropriados e a aplicação de biopolímeros, enxertos de pele e outras terapias, possibilita uma resposta mais eficaz no processo de cura, permitindo a regeneração saudável dos tecidos lesados. Assim, investir em pesquisas e aprimorar as abordagens terapêuticas é de extrema importância para enfrentar o desafio das feridas e promover uma melhor qualidade de vida aos pacientes.

2.DESENVOLVIMENTO

2.1 Microrganismos patogênicos encontrados em feridas

Um dos principais desafios no tratamento e cicatrização de feridas sejam estas cortes, abrasões ou queimaduras, é o risco de infecção uma vez que fornecem um ambiente propício para o crescimento e proliferação de microrganismos (OLIVEIRA *et al.*, 2021). Estas infecções são alarmantes visto que os microrganismos podem trazer complicações adicionais, dificultando ainda mais o processo de cicatrização. Em condições favoráveis ao seu crescimento podem prejudicar a proliferação e migração celular necessárias para a regeneração do tecido, desencadear uma resposta inflamatória crônica,

destruir o tecido saudável, enfraquecer o sistema imunológico local, tornar a área suscetível a infecções secundárias de outros microrganismos. Além de se espalhar além da área da ferida, afetando tecidos adjacentes e órgãos internos resultando em complicações sistêmicas graves que representam risco à saúde do indivíduo infectado (MA & AN *et al.*, 2018).

Os patógenos mais comuns são as bactérias, destacando-se os gêneros *Pseudomonas*, *Providencia*, *Staphylococcus*, *Proteus*, *Hafnia* e *Escherichia* (LIMA *et al.*, 2021; SOLANKI & NAGORI, 2013). Essas bactérias podem invadir o tecido danificado, formando colônias e liberando toxinas nocivas e causando infecções localizadas ou generalizadas. Algumas cepas de bactérias, como as resistentes a antibióticos, representam um desafio adicional, tornando o tratamento mais complexo e potencialmente comprometendo a eficácia dos medicamentos (OLI *et al.*, 2017). Assim como as bactérias, os fungos podem se beneficiar do ambiente nutritivo e úmido para sua proliferação. *Candida albicans* e *Aspergillus fumigatus* são exemplos comuns de fungos patogênicos que pode causar infecções oportunistas (TSEUNG, K.S.Y., & ZHAO, 2016).

Além disso, com a falta de desenvolvimento de novos agentes antibióticos, a resistência aos medicamentos nos infectados ainda é um problema difícil de resolver. Este aumento na resistência vem associado à fascinante descoberta de que microrganismos patogênicos são capazes de produzir um complexo multicelular conhecido como biofilme (TSEUNG & ZHAO, 2016), comunidades complexas e altamente organizadas de microrganismos em uma superfície biótica ou abiótica com a ajuda de uma matriz extracelular hidrofóbica, dentre as principais características de um biofilme estão: Matriz extracelular (composta por polissacarídeos resistentes e de alta aderência como galactomanana, DNA extracelular, Proteínas que atuam na proteção da

colônia, como a Catalase B e Melanina); Células persistentes (variantes fenotípicas que entram em um estado de aparente dormência, não se reproduzem e exibem tolerância a múltiplos fármacos, sendo capazes de sobreviver mesmo quando expostas a diferentes antimicrobianos conhecidos) (ABRANTES & NOGUEIRA, 2022); Bombas de efluxo (proteínas de transporte que auxiliam na remoção de substratos tóxicos de dentro das células para o ambiente externo, auxiliando na manutenção da homeostase) (ALAV, SUTTON & RAHMAN, 2018); Proteína de choque térmico 90 (Hsp90) (atuando na sinalização celular e manutenção do biofilme) (LOTTERMAN *et al.*, 2003); e Ergosterol (proveniente da parede celular fúngica) (TSEUNG & ZHAO, 2016).

A prevenção e o tratamento adequados de infecções em feridas são fundamentais para minimizar os perigos dos microrganismos patogênicos. Isso inclui a limpeza adequada da ferida, o uso de técnicas assépticas durante procedimentos médicos e a administração apropriada de terapia antimicrobiana quando necessário. Além disso, a identificação precoce de sinais de infecção, como aumento da dor, vermelhidão, inchaço ou secreção purulenta, é crucial para intervir prontamente e evitar complicações (ARIKAN *et al.*, 2018; MEO *et al.*, 2021).

2.2. Cicatrização de feridas

A cicatrização de feridas é um processo natural, que visa restaurar a função e integridade da pele (MOREIRA *et al.*, 2015). O processo cicatricial ocorre após uma lesão pela ação de agentes mecânicos ou térmicos, que levam à ruptura da pele ou de outros órgãos e danos ao tecido e sua vascularização (RODRIGUES *et al.*, 2019). É um processo complexo e dinâmico, no qual ocorre em fases distintas: homeostasia, fase inflamatória, fase proliferativa e fase de

remodelação (ISAAC *et al.*, 2010). Em todas as fases há vários tipos de células, enzimas e proteínas (RIDIANDRIES *et al.*, 2018).

A resolução da lesão começa mediante a hemostasia através da vasoconstrição e formação de coágulo, levando à cessação do sangramento. A vasoconstrição ocorre de maneira rápida e posteriormente há uma resposta inversa, a vasodilatação (BESERRA *et al.*, 2020).

A fase inflamatória é caracterizada pela resposta inflamatória inicial. O processo de inflamação é desencadeado após a lesão tecidual e segue uma sequência de eventos: vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular e migração de células inflamatórias, como neutrófilos e macrófagos, para o local lesado (EMING *et al.*, 2017), podendo resultar em vermelhidão e coceira na região (WALLENGREN, SUNDLER, WASSBERG, 2011). Além disso, citocinas pró-inflamatórias e fatores de crescimento também são secretados (STADELMANN *et al.*, 1998; MIRZA & KOH, 2011).

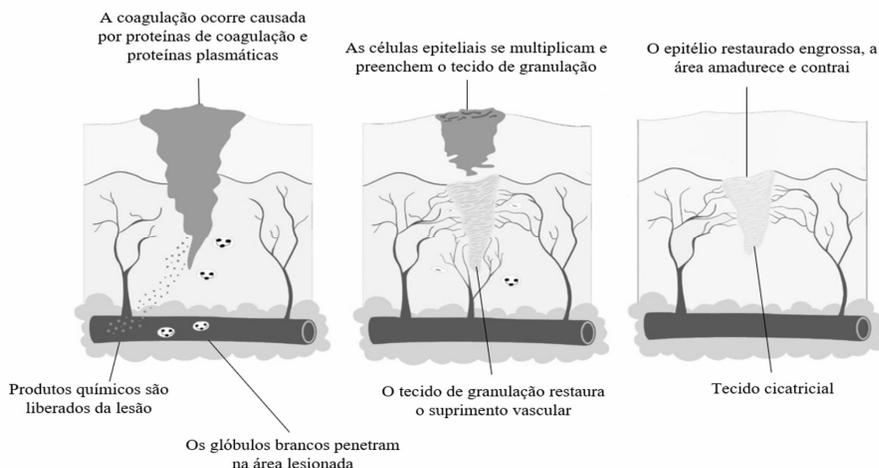
Na fase proliferativa, há a epitelização, formação de novos vasos sanguíneos, formação de tecido de granulação e deposição do colágeno. Dentre as principais células estão os fibroblastos e as células endoteliais (AMINI-NIK *et al.*, 2012). Os fibroblastos são responsáveis pela produção de colágeno, uma proteína que dá suporte estrutural à pele. Assim como também sintetizam outras substâncias, como a matriz extracelular, que fornece o ambiente necessário para a migração de células, a angiogênese e a epitelização (BARRIENTOS *et al.*, 2014; DARBY *et al.*, 2014).

Por último, a fase de remodelação envolve a reorganização e maturação do tecido cicatricial formado. Há a remodelação do tecido de granulação e é caracterizada pela deposição direcionada do colágeno, o que culmina na maturação do processo cicatricial. (MEDEIROS & DANTAS-FILHO, 2016). As metaloproteinases da matriz (MMPs)

desempenham um papel essencial na degradação da matriz extracelular imatura e na reorganização das fibras de colágeno do tipo III em colágeno do tipo I. O colágeno tipo III é substituído gradativamente pelo colágeno tipo I, assim aumentando a resistência. Ao mesmo tempo, os inibidores teciduais (TIMPs) atuam como reguladores da atividade das MMPs, garantindo um equilíbrio adequado na remodelação tecidual (ATKINSON E D'ORTHO, 2002; MEDEIROS & DANTAS-FILHO, 2016).

O colágeno desempenha um papel fundamental na cicatrização de feridas devido às suas propriedades estruturais e funcionais. Como principal proteína do tecido conjuntivo, o colágeno fornece suporte e estabilidade para as células e tecidos, além de contribuir para a integridade da matriz extracelular. Sua presença e regulação adequada são essenciais para um processo de cicatrização eficiente e a formação de uma cicatriz funcional (FLETCHER, 2000).

Com isso, há um equilíbrio entre a produção e a degradação do colágeno pela ação da colagenase (BESERRA *et al.*, 2020). Durante o processo de cicatrização, a colagenase é produzida por diferentes tipos de células, como fibroblastos e macrófagos, e é liberada no local da ferida (RILEY & HERMAN, 2005). Na fase inflamatória, a enzima auxilia na remoção de detritos celulares e na preparação do leito da ferida para a formação de novo tecido. Atuando também na remodelação e reorganização das fibras de colágeno durante as fases subsequentes da cicatrização (RILEY & HERMAN, 2005), um resumo desta ação pode ser visto na figura 1.

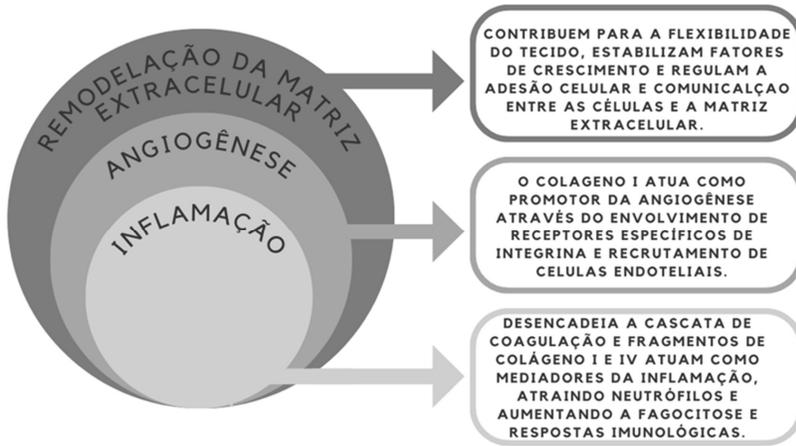
Figura 1. Processo de cicatrização após uma lesão tecidual

Fonte: autores (2023).

2.3. Colágeno, Colagenase e Peptídeos

O colágeno é uma das proteínas mais abundantes em animais, representando 30% do total de proteínas distribuídas pelo corpo. São compostas por três subunidades proteicas em forma de tripla hélice, que se enovelam em torno do mesmo eixo. Durante o processo de cicatrização, o colágeno desempenha diversas funções essenciais, tais como: matriz para migração celular; ativação de cascata de sinalização; estimulação da síntese de colágeno; resistência e remodelação do tecido (SHARMA *et al.* 2022), sendo extremamente importante para a regeneração tecidual, um resumo do papel do colágeno pode ser observado na Figura 2. Além das funções essenciais acima mencionadas, é imperativo enfatizar a importância fundamental da enzima colagenase no processo de cicatrização de feridas, a partir da orientação a remodelação do tecido reparado (MATHEW-STEINER, ROY & SEN, 2021).

Figura 2. Representação gráfica da atuação do colágeno e de peptídeos de colágeno em diferentes fases da regeneração tecidual.



Fonte: Os autores (2023).

A collagenase é uma proteína específica que possui a capacidade de desintegrar as fibras de colágeno, facilitando assim a remoção do tecido danificado e desorganizado. Esse processo de degradação regulada do colágeno é fundamental na preparação da base para a cura, permitindo a migração sistemática de células especializadas, como fibroblastos, para a área afetada (SIADAT & RUBERTI, 2023). Estas enzimas conduzem processos fisiológicos (desenvolvimento e reparo tecidual) e patológicos (tumorigênese e metástase). Eles também contribuem para a liberação de fragmentos bioativos (também denominados matricriptinas), como endostatina e tumstatina, de colágenos completos (SCHIMIDT *et al.*, 2006). Esses fragmentos orientam especificamente a poda dos vasos sanguíneos que, por sua vez, permite o restabelecimento da arquitetura do tecido durante a cicatrização (WIETECH, CERNY & DIPIETRO, 2013; SINHA *et al.*, 2018). Consequentemente, a collagenase assume um papel crítico na remodelação do tecido danificado, o que facilita a regeneração e o reforço estrutural do novo tecido cicatricial. A interação entre colágeno e collagenase tem o potencial terapêutico para otimizar o processo de

cicatrização em diversas condições clínicas, desde feridas crônicas até procedimentos cirúrgicos complexos (MATHEW-STEINER, ROY & SEN, 2021).

Os microrganismos têm sido largamente empregados por apresentarem elevada velocidade de síntese, estabilidade e rendimento elevado de substrato em produto, além de pouco tempo de geração, diversidade e facilidade de manipulação genética e de condições ambientais, além disso as collagenases de origem animal clivam a hélice do colágeno em um único ponto enquanto collagenases microbianas atacam múltiplos sítios ao longo da hélice e por este motivo vem sendo largamente aplicadas em processos de cicatrização e na obtenção de peptídeos bioativos de colágeno (VILLEGAS *et al.*, 2018).

Por sua vez, os peptídeos de colágeno podem atuar aumentando a permeabilidade vascular e conseqüentemente induzindo a aceleração do processo de reparo tecidual (VILLEGAS *et al.*, 2018). Durante este período, de intensa atividade vascular, e variação na permeabilidade, fibroblastos, células musculares lisas, células endoteliais e células epiteliais começam a cobrir o local da lesão e assim, essas células restabelecem a continuidade do tecido através da deposição da matriz, angiogênese e epitelização.

Collagenases microbianas são relatadas a partir de bactérias, fungos e microalgas. Entre as bactérias, são relatadas: *Bacillus alvei* DC-1 (KAWAHARA, KSUMOTO & OBATA, 1993), A espécie gram positiva *Bacillus cereus* CNA1 e Gram negativa *Klebsiella pneumoniae* CNL3 (SUPHATHARAPRATEEP, CHEIRSILP & JONGJAREONRAK, 2011), e *Clostridium histolyticum*, a primeira collagenase microbiana a ser estudada em detalhes e está entre os produtos enzimáticos mais comercializados (DIAO, 2017). Estudos recentes destacam a utilização de collagenases produzidas por *Clostridium histolyticum* no tratamento da doença de Peyronie, reduzindo o tecido cicatricial fibroso

(ZIEGELMANN *et al.*, 2023), e de Fibromatose plantar (LEHRMAN *et al.*, 2019), demonstrando o potencial para o uso da colagenase para além dos tratamentos em feridas superficiais. O potencial de fungos na produção desta enzima é notado há vários anos, alguns exemplos são o *Aspergillus niger* (BARTHOMEUF, POURRAT, H. & POURRAT, A., 1992) e *Entomophthora coronata* (HURION, FROMENTIN & KEIL, 1979). Atualmente, as pesquisas envolvem principalmente espécies de *Penicillium*, *Aspergillus*, *Arthrotrichum*, *Monascus*, *Trichophyton*, *Microsporum*, *Lecanicillium*, *Entomophthora*, *Micromyces* e *Lagenidium* (WANDERLEY *et al.*, 2017). Em contrapartida, são escassos os estudos relatando colagenases produzidas por microalgas, como exemplo *Chlorella vulgaris* (WANDERLEY *et al.*, 2020).

2.4. Estratégias para tratamento feridas

A eficácia no tratamento de feridas é uma preocupação fundamental na área da saúde, pois lesões cutâneas podem variar em gravidade e complexidade. Diversas estratégias têm sido desenvolvidas para acelerar a cicatrização e promover a regeneração dos tecidos. Desde a utilização de curativos tradicionais até avançadas coberturas com propriedades antimicrobianas, a pesquisa contínua e a inovação têm levado a abordagens cada vez mais eficazes para melhorar os resultados de cicatrização de feridas (PENG-HUI *et al.*, 2018).

Existem várias opções de coberturas e substitutos de pele disponíveis comercialmente para otimizar o processo de cicatrização. As coberturas de Rayon são consideradas um curativo estéril de alta qualidade e possui esse nome por ser composto por malha de acetato e celulose, reduzindo sua capacidade de aderir à ferida e assim evitando danos durante a remoção. Além disso, são impregnadas com ácidos graxos essenciais (AGE), estimulando o processo de cicatrização, uma vez que servem como hidratantes e estimulam a atividade celular no

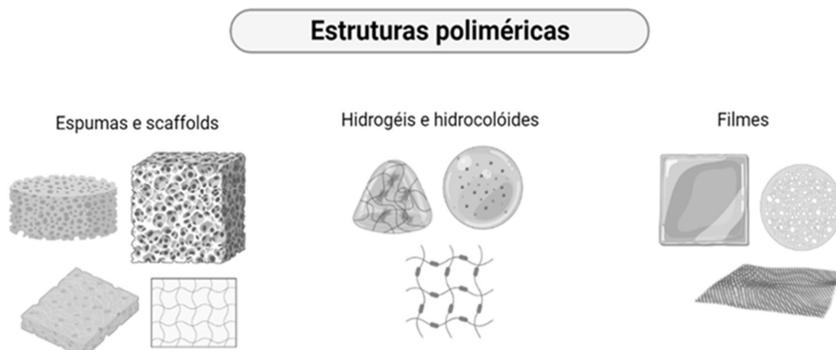
local, acelerando e promovendo o processo natural de cicatrização da pele. Entretanto, feridas muito profundas ou complexas podem exigir abordagens ou produtos especializados (NAEEM; ASSIM & TUFAIL. 2020).

Algumas outras coberturas possíveis incluem: Coberturas baseadas em alginato de cálcio, que entre suas vantagens oferece uma alta absorção de exsudato e facilidade de remoção, entretanto precisam ser trocadas com frequência e podem aderir a ferida caso não haja umidade suficiente no local (LI *et al.* 2011). Coberturas do tipo hidrocolóide, compostas por massa hidrofílica gelável aplicada na forma semissólida a um carreador flexível semipermeável, formando um ambiente úmido e protegido de contaminantes externos, mas também exigem trocas frequentes e podem gerar desconforto se usadas em feridas próximas à pelos ou cabelo (THOMAS, 2008).

O desenvolvimento de estratégias para cicatrização de feridas é uma problemática de grande interesse na área da medicina e farmácia. Ao longo do tempo, diferentes curativos formados a partir de polímeros naturais vêm sendo aplicados buscando reduzir o impacto de resíduos no meio ambiente, bem como a toxicidade do material ao paciente. Alguns exemplos são: Alginato, Quitosana, Seda, Ácido hialurônico e Colágeno apresentados como materiais viáveis para composição de curativos e engenharia de tecidos, garantindo permeabilidade adequada, proteção antimicrobiana e aceleração da cicatrização sem a presença de efeitos citotóxicos (COSTA *et al.*, 2023) Estudos têm demonstrado que esses polímeros, especialmente o colágeno, desempenham um papel importante nos processos de remodelação tecidual e reepitelização durante a cicatrização (COSTA *et al.*, 2023).. Essas evidências esclarecem o potencial desses hidrolisados como agentes importantes no tratamento de lesões, minimizando os riscos consequentes e melhorando a qualidade de vida dos pacientes

Matrizes poliméricas à base de colágeno são particularmente interessantes graças a sua biocompatibilidade, suporte estrutural e estímulo à cicatrização (TENOROVÁ *et al.*, 2019). Diante disto, é notável o empenho para o desenvolvimento de produtos e processos a fim de suprir a necessidade no tratamento de feridas que possam atuar de forma ampla, não gerem desconforto no paciente e possuem ação antimicrobiana, acelerando assim o processo de cicatrização. Nesse contexto, os microrganismos surgem como uma abordagem promissora, uma vez que são capazes de produzir enzima com atividade hidrolisante do colágeno, e conseqüentemente, peptídeos de colágeno. A prospecção no uso desses agentes cicatrizantes e em novas formulações de coberturas de feridas representa um campo de pesquisa em ascensão, com potencial para revolucionar as terapias e melhorar significativamente a qualidade de vida dos pacientes com feridas crônicas ou de difícil cicatrização.

As estruturas poliméricas para liberação medicamentosa são amplamente estudadas para melhorar a eficácia e segurança na entrega medicamentosa, especialmente na cicatrização de feridas. Essas estruturas podem ser projetadas para a liberação medicamentosa de forma controlada no local específico da ferida, redução da frequência de administração medicamentosa, minimização de cicatrizes, o que favorece a cicatrização (FAHIMIRAD & AJALLOUEIAN, 2019). Diversos polímeros estão disponíveis no mercado para a abordagem de feridas. Os quais podem ser utilizados na forma de filmes, espuma, hidrogéis, hidrocolóides, scaffolds, hidrofibras (FAHIMIRAD & AJALLOUEIAN, 2019) (Figura 3).

Figura 3. Representação gráfica das estruturas poliméricas

Fonte:autores (2023).

3. CONCLUSÃO

Existem muitos desafios a serem superados no contexto da cicatrização de feridas, especialmente no que diz respeito ao controle de patógenos. Nesse contexto, a utilização de colagenase e peptídeos de colágeno, produzidos por microrganismos, emerge como uma abordagem promissora. A colagenase, por sua capacidade de desintegrar as fibras de colágeno, auxilia na preparação do leito da ferida para o crescimento de novo tecido, enquanto os peptídeos de colágeno podem acelerar a regeneração tecidual. Além disso, a aplicação de estruturas poliméricas para liberação medicamentosa mostra-se como uma estratégia eficaz para melhorar a eficiência e segurança na entrega de medicamentos durante o processo de cicatrização. O avanço nessas áreas poderá abrir caminho para terapias mais eficazes, abrangentes e confortáveis, proporcionando uma recuperação mais rápida e completa para indivíduos que enfrentam desafios no processo de cicatrização de feridas.

4. REFERÊNCIAS

ABRANTES, J. A., & NOGUEIRA, J. M. R. Biofilme e células persisters: da persistência à resistência microbiana. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**. 2022.

ALAV, I., SUTTON, J. M., & RAHMAN, K. M. Role of bacterial efflux pumps in biofilm formation. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, 73(8), 2003-2020. 2018.

AMINI-NIK, S. et al. β -Catenin-regulated myeloid cell adhesion and migration determine wound healing. **Journal of Clinical Investigation**, 122(2), 729-742. 2012.

ARIKAN, A. A., et al. Treatment of Candida sternal infection following cardiac surgery - a review of literature. (Review Article). 2018.

ARAGÃO-NETO, A. C. Avaliação da cicatrização de feridas cutâneas tratadas com hidrogel de policaju e quitosana associado a laser terapêutico. Dissertação (Mestrado em programa de pós graduação em bioquímica e fisiologia) - **Universidade Federal de Pernambuco**, Recife, 2013.

ATKINSON, S. J., & D'ORTHO, M. P. Remodeling and wound healing: matrix metalloproteinases in context. **Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings**, 7(1), 33-40. 2002.

BALBINO, C. A., PEREIRA, L. M., & CURI, R. Mechanisms involved in wound healing: a revision. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, 41, 27-51. 2005.

BARRIENTOS, S., BREM, H., STOJADINOVIC, O., & TOMIC-CANIC, M. Clinical application of growth factors and cytokines in wound healing. **Wound Repair and Regeneration**, 22(5), 569-578. 2014.

BARTHOMEUF, C., POURRAT, H., POURRAT, A. Collagenolytic activity of a new semi-alkaline protease from *Aspergillus niger*. **Journal of Fermentation and Bioengineering**, v. 73, n. 3, p. 233-236, 1992.

BERTOGLIO F., et al., Increased Antibacterial and Antibiofilm Properties of Silver Nanoparticles Using Silver Fluoride as Precursor. **Molecules** ;25:3494. 2020.

BESERRA, F. P. et al., From inflammation to cutaneous repair: Topical application of lupeol improves skin wound healing in rats by modulating the cytokine levels, NF- κ B, Ki-67, growth factor expression, and distribution of collagen fibers. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(14), 4952. 2020.

BORGES EL, SPIRA JAO, AMORIM GL, COELHO ACSM. Biofilm formation in cutaneous wounds and its behavior in the face of interventions: an integrative review. **Rev Rene**. 23:e78112. 2022.

CAMPOS, A. C. L., BORGES-BRANCO, A., & GROTH, A. K. Cicatrização de feridas. ABCD. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*, 20, 51-58. 2007.

CAÑEDO-DORANTES, L., & CAÑEDO-AYALA, M. Skin Acute Wound Healing: A Comprehensive Review. **International Journal of Inflammation**. 2019.

CHOPRA H, KUMAR S, SINGH I. Strategies and Therapies for Wound Healing: A Review. **Curr Drug Targets**. ;23(1):87-98. doi: 10.2174/1389450122666210415101218. PMID: 33858310. 2022.

COSTA, B. A. et al., Bioactive collagen peptides: bibliometric approach and market trends for aquatic sources. *Food Science Today*, v. 2, n. 1, 2023

DARBY, I. A., LAVERDET, B., BONTÉ, F., DESMOULIÈRE, A. Fibroblasts and myofibroblasts in wound healing. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, v. 7, p. 301-311, 2014.

DIAO, L. et al. Effect of collagenase *Clostridium histolyticum* on penile vascular and morphological parameters in patients with Peyronie's disease. *TranslAndrolUrol*; 6(5): 894-898. 2017.

EMING, S. A., MARTIN, P., & TOMIC-CANIC, M. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation. **Science Translational Medicine**, 6(265), 265sr6. 2017.

FAHIMIRAD, S., & AJALLOUEIAN, F., Naturally-derived electrospun wound dressings for target delivery of bio-active agents. **Int. J. Pharm.** 566, 307-328. 2019.

FLETCHER J. The role of collagen in wound healing. **Prof Nurse**. May;15(8):527-30. PMID: 12026766. 2000.

GOSWAMI, A.G., BASU S, B. T., SHUKLA, V. K. Biofilm and wound healing: from bench to bedside. **Eur J Med Res**. Apr 25;28(1):157. 2023.

GUPTA, B. S.; GUPTA, EDWARDS, J. V. Textile materials and structures for topical management of wounds. In: RAJENDRAN, S. (Ed.). **Advanced Textiles for Wound Care**. 2nd ed. Cambridge: Elsevier, p. 55-104. 2018.

ISAAC, C. et al., Processo de cura das feridas: cicatrização fisiológica. *Comunicação&Educação*, 89(3-4), 125-131. 2010.

VAN WART, H. E. *Clostridium Collagenases*. **Handbook of Proteolytic Enzymes**, Volume 1, p. 607-611. 2013.

HESKETH, M. et al. Macrophage phenotypes regulate scar formation and chronic wound healing. *International journal of molecular sciences*, 18(7), 1545. 2017.

HURION, N., FROMENTIN, H., KEIL, B. Specificity of the collagenolytic enzyme from the fungus *Entomophthoracoronata*: Comparison with the bacterial collagenase from *Achromobacteriophageus*. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, v. 192, n. 2, p. 438-445, 1979.

KAWAHARA, H., KUSUMOTO, M., OBATA, H. Isolation and characterization of a new type of collagenase producing bacterium, *Bacillus alvei* DC-1. **Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry**, v. 57, n. 8, p. 1372-1373, 1993.

LEHRMAN, J. D., et al. The Effects of Collagenase *Clostridium histolyticum* on plantar fibromatosis: A case study. **The Journal of Foot & Ankle Surgery**, v. 58, p. 1281-1284, 2019.

LI, X. L. et al. Preparation and physical properties of cavernous calcium alginate wound dressings. *Advanced Materials Research*, v. 332-334, p. 1670-1675, 2011.

LIMA, G. K. S. et al. Identificação de microrganismos para controle de infecção em feridas crônicas. **Research, Society and Development**, 10(8), e56210817312. 2021.

LOTTERMANN, A. et al. Anticorpos contra proteínas de choque térmico, autoimunidade e aterosclerose. **Revista Brasileira de Reumatologia**, 43(5). 2003.

MA, J.-G., & AN, J.-X. Deep sternal wound infection after cardiac surgery: a comparison of three different wound infection types and an analysis of antibiotic resistance. **J Thorac Dis**. Vol. 10, No. 1. 2018.

MATHEW-STEINER, S. S., ROY, S., & SEN, C. K. Collagen in wound healing. *Bioengineering*, 8(5), 63. 2021.

MEDEIROS, A. C., & DANTAS-FILHO, A. M. Cicatrização das feridas cirúrgicas. *Journal of surgical and clinical research*, 7(2), 87-102. 2016.

MEO, D., Candida fracture-related infection: a systematic review. **JBJI**, 6(7), 321-328. 2021.

MIRZA, R., & KOH, T. Contributions of cell subsets to cytokine production during impaired wound healing. *CYTOKINE*, v. 56, n. 2, p. 564-569, 2011.

MOREIRA, B. R. et al. A bioactive film based on cashew gum polysaccharide for wound dressing applications. *Carbohydrate polymers*, 122, 69-76. 2015.

NAEEM, F., ASIM, F., TUFAIL, M. Performance evaluation of anti pilling and easy-care finished rayon and rayon/cotton satin fabric. *Journal of Natural Fibers*, p. 1033-1047, 2020.

OLI, A. N. et al. Multi-antibiotic resistant extended-spectrum beta-lactamase producing bacteria pose a challenge to the effective treatment of wound and skin infections. **The Pan African Medical Journal**. 2017.

OLIVEIRA, T. F. et al. Microrganismos e resistência antimicrobiana em feridas complexas. *Research, Society and Development*, 10(2), e10110212161. 2021.

PENG-HUI WANG, et al., Wound healing. **J Chin Med Assoc**. 2018. PMID: 29169897 DOI: 10.1016/j.jcma.2017.11.002

PERCIVAL, S. L., MCCARTY, S. M., & LIPSKY, B. Biofilms and wounds: an overview of the evidence. **Advances in Wound Care**, vol. 4 (num.7), 373-381. 2015.

RIDIANDRIES, A., TAN, J. T., & BURSILL, C. A. The role of chemokines in wound healing. *International journal of molecular sciences*, 19(10), 3217. 2018.

RILEY, K. N. & HERMAN, I. M. Collagenase promotes the cellular responses to injury and wound healing *in vivo*. **J Burns Wounds**. 4: e8. 2005.

RODRIGUES, M. et al., Wound healing: a cellular perspective. **Physiological reviews**, 99(1), 665-706. 2019.

SEM, C. K, ROY, S., MATHEW-STEINER, S.S., GORDILLO, G. M. Biofilm management. **Wound Care. Plast Reconstr Surg**. Aug 1;148(2):275e-288e. 2021.

SHARMA, S., RAI, V. K., NARANG, R. K., & MARKANDEYWAR, T. S. Collagen-based formulations for wound healing: A literature review. *Life Sciences*, 290, 120096. 2022.

SCHMIDT, A. et al. Endostatin influences endothelial morphology via the activated ERK1/2-kinase endothelial morphology and signal transduction. *Microvasc Res*, v. 71, n. 3, p. 152-162, 2006.

SIADAT, S. M., RUBERTI, J. W. Mechanochemistry of collagen. **Acta-Biomaterialia**, pp. 60-62. 2023.

SINHA, M. et al., Direct conversion of injury-site myeloid cells to fibroblast-like cells of granulation tissue. *Nat Commun*, v. 9, n. 1, p. 936, 2018.

SOLANKI, R., & NAGORI, B. P. A review on microorganisms causing wound infections on skin. **Asian Journal of Pharmacy and Technology**. 2013.

STADELMANN, W. K., DIGENIS, A. G., & TOBIN, G. R. Physiology and healing dynamics of chronic cutaneous wounds. **American Journal Of Surgery**, v. 176, n. 2, p. 26S-38S, 1998.

STOFFEL, J.J., RIEDI, P.L.K., ROMDHANE, B.H. A multimodel regime for evaluating effectiveness of antimicrobial wound care products in microbial biofilms. **Wound Repair Regen**. 28(4):438-47. 2020.

SUPHATHARAPRATEEP, W., CHEIRSILP, B., JONGJAREONRAK, A. Production and properties of two collagenases from bacteria and their application for collagen extraction. **New Biotechnology**, v. 28, n. 6, p. 649-655,.

TENOROVÁ, K. et al., Preparation and evaluation of bilayer films based on collagen and carboxymethylcellulose for wound therapy. **CeskaSlov Farm**, v. 68, n. 6, p. 229-236, 2019.

THOMAS, S. Hydrocolloid dressings in the management of acute wounds: a review of the literature. **International Wound Journal**, v. 5, n. 5, p. 602-613. 2008.

TSEUNG, K.S.Y., & ZHAO, J.J. Update on the fungal biofilm drug resistance and its alternative treatment. *Journal of Biosciences and Medicines*, 4, 37-47. 2016.

VILLEGAS, M.R., Baeza, Collagenase nanocapsules: an approach to fibrosis treatment. **ActaBiomater**. 74, 430-438. 2018.

WALLENGREN, J., SUNDLER, F., & WASSBERG, C. Pruritus and interleukins. **Clinical and Experimental Dermatology**, 36(4), 369-374. 2011.

WANDERLEY, M. C. A. et al. Collagenolytic enzymes produced by fungi: a systematic review. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 48, n. 1, p. 13-24, 2017.

WANDERLEY, M. C. A. et al., First report on *Chlorella vulgaris* collagenase production and purification by aqueous two-phase system. **Sustainable Chemistry and Pharmacy**. 2020.

WIETECH, M. S., CERNY, W. L., DIPIETRO, L. A. Mechanisms of vessel regression: toward an understanding of the resolution of angiogenesis. **Curr Top Microbiol Immunol**, v. 367, p. 3-32, 2013.

ZIEGELMANN, M. et al., Incremental Treatment Response by Cycle With Collagenase *Clostridium Histolyticum* for Peyronie's Disease: A Pooled Analysis of Two Phase 3 Trials. **Urology**, v. 175, p. 126-131, 2023.

CAPÍTULO 3

MICROORGANISMOS COM AÇÃO ANTIPARASITÁRIA: UMA FONTE VALIOSA E POUCO EXPLORADA DE PRODUTOS COM ALTO VALOR AGREGADO

Maria Rafaela Oliveira Bezerra da Silva¹
Maria Eduarda Moura Mendes²
Bruna Emanuelle Gomes do Nascimento³
Diego Gomes Ramos⁴
Raquel Pedrosa Bezerra⁵
Daniela de Araújo Viana Marques⁶

DOI: 10.46898/rfb.9786558895886.3

1 Instituto de Ciências Biológicas - ICB, Universidade de Pernambuco

2 Instituto de Ciências Biológicas - ICB, Universidade de Pernambuco

3 Instituto de Ciências Biológicas - ICB, Universidade de Pernambuco

4 Instituto de Ciências Biológicas - ICB, Universidade de Pernambuco

5 Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal - Universidade Federal Rural de Pernambuco

6 Instituto de Ciências Biológicas - ICB, Universidade de Pernambuco

RESUMO

Doenças parasitárias vêm causando a morte de milhares de pessoas, sobretudo nos países em desenvolvimento. Sendo assim, investir em Pesquisa e Desenvolvimento de novas moléculas que possam ser utilizadas como novas drogas antiparasitárias são necessárias. Os microrganismos, como as algas, fungos e bactérias, são seres vivos que têm a capacidade de sintetizar inúmeros compostos bioativos, com atividades anti-infecciosas, antioxidantes e imunomoduladoras. Desse modo, são excelentes candidatos para a sua prospecção e de seus compostos associados para desenvolvimento de drogas antiparasitárias. Ao longo deste capítulo, diversos estudos são apresentados com esses microrganismos, e a atividade antiparasitária deles frente a espécies da família Trypanosomatidae e ao *Plasmodium falciparum*, foram mais exploradas ao longo de dez anos. Como ainda são pesquisas iniciais, espera-se que futuramente esses pesquisadores elucidem o mecanismo de ação desses organismos, além de comprovar sua segurança frente a células saudáveis. Para tal, o incentivo em P&D deve continuar sendo viabilizado para que esses microrganismos continuem sendo explorados.

Palavras-chave: Diversidade microbiana; promoção à saúde; biomoléculas antiparasitárias; Trypanosomatidae; Plasmodiidae.

1. INTRODUÇÃO

As doenças parasitárias infecciosas têm sido a causa da morte de milhões de pessoas em todo mundo, mas, especialmente nos países tropicais em desenvolvimento. A quimioterapia para a maioria dessas doenças costuma ser tóxica, levando a manifestação de inúmeros efeitos colaterais, além de apresentar eficácia limitada e cepas já resistentes a estes medicamentos. Aliado a isto, por tratarem-se de doenças negli-

genciadas, não recebem investimentos apropriados em pesquisa e desenvolvimento de medicamentos, pois têm um potencial reduzido de retorno financeiro para a indústria farmacêutica (TORREELE; USDIN; CHIRAC, 2004).

Em vista disso, o desenvolvimento de estudos que busquem aumentar o arsenal terapêutico, a partir de medicamentos que não induzam resistência e com pouco ou nenhum efeito colateral são necessários. A literatura refere a existência de diferentes plantas medicinais para o tratamento das parasitoses (AL-SNAFI, 2016). Todavia, recentemente notou-se que outros organismos naturais, como fungos, bactérias e algas, também são fontes promissoras de moléculas terapêuticas. E apesar de estarem associados com diversas patologias, esses produtos microbiológicos também podem ser utilizados de maneira eficaz no tratamento de diversas condições que afetam a saúde humana e, portanto, tornando-os fontes promissoras para o desenvolvimento de novas moléculas com ação antiparasitária (NEWMAN; CRAGG, 2012).

2. DESENVOLVIMENTO

2.1. Algas

As algas constituem um táxon ecologicamente diverso de microrganismos encontrados em uma ampla variedade de habitats na Terra, desde riachos a ambientes mais extremos, como fontes termais com temperaturas de 72°C. São seres considerados autotróficos e fotossintéticos, que exibem sofisticadas variações morfológicas, apresentando formas unicelulares, coloniais ou filamentosas. Na natureza são divididas em três categorias principais: algas marrons (*Phaeophyceae*), algas verdes (*Chlorophyta*) e algas vermelhas (*Rhodophyta*) (GUIRY, 2012).

Esses microrganismos estão entre as fontes naturais mais ricas em compostos bioativos conhecidos e novos. Até onde se sabe, milhares de moléculas foram identificadas, dentre essas, proteínas, polissacarídeos, vitaminas, peptídeos, lipídeos, flavonóides, pigmentos e ácidos graxos, que levaram as algas a serem consideradas uma fonte valiosa de compostos bioativos com alto valor agregado para o setor biotecnológico (MICHALAK; CHOJNACKA, 2014).

No setor farmacêutico, as algas já vêm sendo utilizadas para diversos fins. Contudo, a prospecção desses microrganismos como fármacos antiparasitários, ainda não foi explorada de maneira apropriada. Em consequência disso, apenas o ácido caínico, isolado da alga vermelha asiática *Digenea simplex*, está disponível para uso comercial como um medicamento anti-helmíntico (SCHWIMMER; SCHWIMMER, 1955). Ainda assim, os esforços continuam e alguns estudos vêm avaliando a atividade dessas algas e de seus compostos associados frente a algumas espécies de parasitos patogênicos em ensaios *in vitro* e *in vivo*. A tabela 1 traz algumas das pesquisas mais recentes, publicadas nos últimos dez anos, sobre o potencial antiparasitário das algas.

Dentre esses parasitos, os Tripanosomatídeos causadores das doenças tropicais negligenciadas: *Trypanosoma cruzi* (Doença de Chagas) e espécies de *Leishmania* sp, causadores de Leishmaniose, além de *Plasmodium falciparum* (Malária), são os mais pesquisados. Este é um ponto importante, pois evidencia que inúmeros esforços voltados ao estímulo em pesquisa e desenvolvimento (P&D) vêm sendo realizados para desenvolver novas drogas que possam ser utilizadas no tratamento dessas doenças, as quais possuem medicamentos que apresentam falhas terapêuticas e que, apesar da falta de investimentos, possuem grandes encargos socioeconômicos (CONTEH, 2010). Por outro lado, há apenas um número limitado de estudos

sobre os helmintos, como *Schistosoma mansoni*, enquanto as infecções por parasitos anaeróbios, como *Giardia lamblia* e *Trichomonas vaginalis*, foram quase negligenciadas nos últimos anos.

Tabela 1. Potencial antiparasitário das algas frente a espécies de parasitos patogênicos para a saúde humana

Doença	Parasitos Patogênicos	Formas evolutivas	Algas	Referências
Doença de Chagas	<i>Trypanosoma cruzi</i>	Epimastigotas, Tripomastigotas e Amastigotas	<i>Plocamium brasiliense</i> , <i>Chlamydomonas reinhardtii</i> , <i>Tetraselmis suecica</i> , <i>Scenedesmus obliquus</i> , <i>Dictyota spiralis</i> , <i>Padina boryana</i> , <i>Acanthophora spicifera</i> , <i>Laurencia viridis</i> e <i>Dictyota spiralis</i>	TEIXEIRA <i>et al.</i> , 2019; VEAS <i>et al.</i> , 2020; CHIBOUB <i>et al.</i> , 2021; HASSAN <i>et al.</i> , 2021; DÍAZ-MARRERRO <i>et al.</i> , 2019
Doença do sono	<i>Trypanosoma brucei brucei</i>	Amastigotas	<i>Sargassum vulgare</i> , <i>Cladosstephus hirsutus</i> e <i>Rissoella verruculosa</i>	GHANIA <i>et al.</i> , 2017
	<i>Trypanosoma brucei rhodesiense</i>	Tripomastigotas	<i>Bifurcaria bifurcata</i>	GALLÉ <i>et al.</i> , 2013
Leishmaniose	<i>Leishmania donovani</i>	Promastigotas e Amastigotas	<i>Chondrococcus hornemanni</i> e <i>Laurencia viridis</i>	LAKSHMI <i>et al.</i> , 2015; DÍAZ-MARRERRO <i>et al.</i> , 2019

	<i>Leishmania amazonensis</i>	Promastigotas e Amastigotas	<i>Laurencia viridis</i> , <i>Styopodium zonale</i> , <i>Dictyota menstrualis</i> , <i>Dictyota spiralis</i> , <i>Osmundaria obtusiloba</i> e <i>Dictyota ciliolata</i>	DÍAZ-MARRERRO <i>et al.</i> , 2019; LIRA <i>et al.</i> , 2015; CHIBOUB <i>et al.</i> , 2021
	<i>Leishmania infantum</i>	Promastigotas	<i>Chaetomorpha linum</i> , <i>Gracilaria viridis</i> , <i>Hypnea cornuta</i> , <i>Sargassum muticum</i> e <i>Undaria pinnatifida</i>	MINICANTE <i>et al.</i> , 2016
Malária	<i>Plasmodium falciparum</i>	Trofozoítos, Estágios intraeritrocitários e sanguíneos	<i>Bifurcaria bifurcata</i> , <i>Desmarestia antarctica</i> , <i>Sargassum linearifolium</i> , <i>Halymenia floresii</i> , <i>Cladophora socialis</i> e <i>Sargassum fusiforme</i>	GALLÉ <i>et al.</i> , 2013; KAMARAJ <i>et al.</i> , 2023; LAVOIE <i>et al.</i> , 2019; SANTOS <i>et al.</i> , 2020; PERUMAL <i>et al.</i> , 2017; MEESALA <i>et al.</i> , 2017
Tricomoniase	<i>Trichomonas vaginalis</i>	Trofozoítos	<i>Cladophora glomerata</i> , <i>Hapalosiphon aureus</i> e <i>Gigartina skottsbergii</i>	ABBAS; LAFTA; MAJEED, 2019; KHALAF, 2020; BARBOSA <i>et al.</i> , 2023

Doença	Parasitas Patogênicos	Formas evolutivas	Algas	Referências
Esquistossomose	<i>Schistosoma mansoni</i>	Ovos, Miracidios, Cercarias e Vermes adultos	<i>Laurencia aldingensis</i> , <i>Laurencia dendroidea</i> , <i>Caulerpa cupressoides</i> , <i>Codium isthmocladum</i> , <i>Amphora coffeaeformis</i> e <i>Scenedesmus obtusus</i>	STEIN <i>et al.</i> , 2021; MANSOUR <i>et al.</i> , 2022; SANTOS <i>et al.</i> , 2022
Toxoplasmose	<i>Toxoplasma gondii</i>	Trofozoítos	<i>Chlorella vulgaris</i>	DG, 2017
Filariose	<i>Wuchereria Bancrofti</i>	Larvas	<i>Sargassum myriocystum</i>	BALARAMA N <i>et al.</i> , 2020
Giardiase	<i>Giardia lamblia</i>	Cistos	<i>Cladophora glomerata</i>	LEFTA <i>et al.</i> , 2022

Fonte: os autores

Algumas dessas espécies de algas agiram sobre os parasitos diretamente em sua estrutura por meio de sua atividade antioxidante, causando danos ao DNA e ao potencial de membrana, interrompendo as funções mitocondriais, ou ainda por meio da modulação do sistema imune do hospedeiro, ativando citocinas que levaram a morte dos microrganismos patogênicos (Veas *et al.*, 2020; CHIBOUB *et al.*, 2021; DÍAZ-MARRERRO *et al.*, 2019; DG, 2017). Contudo, apesar dos resultados positivos, um número significativo de pesquisas, não realizou testes de citotoxicidade em células saudáveis, de maneira que não é possível afirmar se essas espécies de algas são seguras para uso humano (CHIBOUB *et al.*, 2021; HASSAN *et al.*, 2021; GHANIA *et al.*, 2017; LAKSHMI *et al.*, 2015; MINICANTE *et al.*, 2016; ABBAS; LAFTA; MAJEED., 2019; KHALAF, 2020; BARBOSA *et al.*, 2023; STEIN *et al.*, 2021; MANSOUR *et al.*, 2022; SANTOS *et al.*, 2022; DG, 2017; BALARAMAN *et al.*, 2020; LEFTA *et al.*, 2022). Ainda assim, fica evidente o grande potencial antiparasitário desses microrganismos

fotossintetizantes. Estes resultados incentivam o desenvolvimento de mais pesquisas que elucidem o perfil bioquímico e mecanismo de ação dessas moléculas, com o objetivo de prospectar as algas como candidatos promissores para o desenvolvimento de medicamentos antiparasitários.

2.2. Fungos

Diversos seres vivos apresentam uma grande variedade de constituintes bioativos com diferentes atividades, propícios a serem empregados no tratamento de várias doenças. Dentre esses, os fungos possuem propriedades medicinais que podem representar uma oportunidade única para a obtenção de produtos naturais que poderiam ser utilizados no tratamento de várias infecções (LENZI *et al.*, 2018; OLUNIKE *et al.*, 2023). Os fungos endófitos têm sido amplamente relatados na literatura especializada como fontes de metabólitos com diversas atividades biológicas. Endófitos são microrganismos que vivem, total ou parcialmente, no interior do tecido vegetal. Apesar de residirem dentro do tecido da planta, não causam danos ao hospedeiro (OLUNIKE *et al.*, 2023). Esses fungos têm a capacidade de produzir uma ampla variedade de compostos secundários, tais como alcalóides, benzopiranos, quinonas, peptídeos, fenóis, flavonóides, esteróides, terpenóides, tetralonas, xantonas e outros, que podem ser utilizados para tratar uma diversidade de doenças, inclusive Doenças Tropicais Negligenciadas causadas por protozoários parasitas (LENZI *et al.*, 2018; LI *et al.*, 2020; MANGANYI, 2020) (Figura 1).

Figura 1. Atividades biológicas de destaque dos metabólitos secundários oriundos de fungos endofíticos



Fonte: autores (2023).

Existem poucos medicamentos antiparasitários altamente eficazes atualmente disponíveis no mercado, especialmente considerando os desafios enfrentados com a quimioterapia dessas doenças, mas estudos recentes têm destacado a efetividade de alguns compostos secundários fúngicos contra parasitos de ordem clínica, como *Trypanosoma*, *Plasmodium*, e *Leishmania*, *in vitro* (HZOUNDA FOKOU *et al.*, 2021; OLUNIKE *et al.*, 2023). Ramos *et al.*, (2022) observaram uma boa atividade antiparasitária da fotoxantona A, extraída de uma cepa de *Paelomyces sp.* isolado de *Schnella splendens*, contra *Leishmania amazonensis* ($IC_{50} = 16,38 \mu\text{g mL}^{-1}$) e *Trypanosoma cruzi* ($IC_{50} = 28,61 \mu\text{g mL}^{-1}$). Pina *et al.*, (2021) destacaram a atividade antiplasmodial contra *P. falciparum* ($IC_{50} = 3.4 \mu\text{M}$) e tripanocida nas formas epimastigota ($IC_{50} = 5 \mu\text{M}$) e amastigota ($IC_{50} = 9 \mu\text{M}$) de *T. cruzi*, do composto Revenelina, uma xantona isolada do fungo *Exserohilum rostratum*. Além de parasitos protozoários, metabólitos secundários produzidos por fungos endofíticos também são relatados por possuírem atividade esquistossomicida como relatado por Brissow *et al.*, (2017) com compostos extraídos de *Diaporthe phaseolorum* isolado de *Combretum*

lanceolatum e por Da Silva *et al.*, (2017), utilizando compostos de *Aspergillus terreus* isolado de *Hyptis suaveolens*.

Estes exemplos são apenas uma pequena amostra das possibilidades de utilização dos compostos secundários produzidos por fungos endofíticos. Apesar disso, demonstram a diversidade química entre estes organismos e os apresentam como fontes promissoras de compostos bioativos para o controle de doenças negligenciadas como leishmaniose, Doença de Chagas, Malária e Esquistossomose. Portanto, a consideração destes metabólitos para o desenvolvimento de novos fármacos antiparasitários pode representar um auxílio tanto para a indústria farmacêutica, bem como para os sistemas de saúde e as populações que são acometidas por tais doenças.

2.3. Bactérias

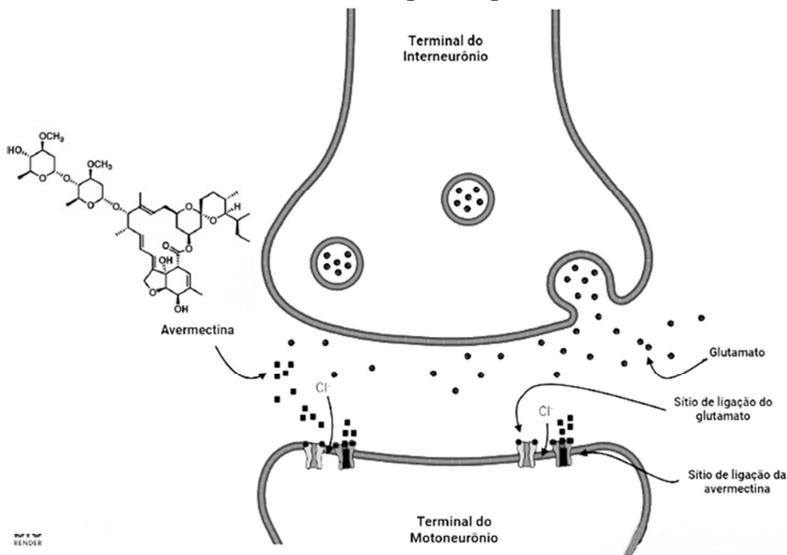
As bactérias são microrganismos procariontes distribuídos em todos os ambientes da terra, e ao contrário do pensamento popular, desempenham papéis fundamentais para o equilíbrio ecológico e humano. Ao longo dos anos, as bactérias foram amplamente estudadas pelas suas finalidades e aplicações, sendo uma das principais contribuintes para o desenvolvimento científico, medicinal e tecnológico do mundo. Dentre os principais avanços alcançados com esses microrganismos, estão: criação de antibióticos, vacinas, alimentos, combustíveis, produção de compostos de interesse medicinal e de probióticos, mapeamento e manipulação genética e uso em processos de biorremediação. No âmbito biotecnológico, seus compostos secundários apresentam atividades antioxidantes, anticancerígenas, antivirais e também antiparasitárias (GUSMÃO; DA SILVA; MEDEIROS, 2017).

O estudo relacionado ao potencial antiparasitário de bactérias ainda é pouco discutido na literatura, porém, esse campo oferece

perspectivas promissoras para o desenvolvimento de subprodutos, menos agressivos e sustentáveis para o tratamento de infecções parasitárias (LEITE, 2020). Um exemplo bem-sucedido é a produção do medicamento parasitário, Ivermectina, que é produzido pela fermentação das avermectinas, compostos sintetizados a partir da bactéria *Streptomyces avermitilis*. Sua ação antiparasitária afeta a motilidade, alimentação e reprodução do parasita. Isso ocorre a partir da ativação dos canais de cloreto que são controlados por glutamato, o aumento da permeabilidade dos íons de cloreto, resultam em uma hiperpolarização da membrana das células nervosas, resultando em uma paralisia neuromuscular e consequente morte do parasito (Figura 2). As avermectinas presentes na *Streptomyces avermitilis*, podem ser utilizadas para o tratamento de diversas infecções parasitárias, como *Sarcoptes scabiei* (Escabiose), *Pediculus humanus* (Pediculose), *Wuchereria bancrofti* (Filariose), *Strongyloides stercoralis* (Estrongiloidíase intestinal), dentre outros (DA SILVA., et al 2021; LAING; GILLAN; DEVANEY., 2017).

As enterobactérias *Phthorhabdus luminescens* e *Xenorhabdus nematophila* são capazes de liberar metabólitos que resultaram na despolarização da membrana mitocondrial, causando a morte do parasita *Leishmania amazonensis*, pela diminuição da síntese de ATP. Os compostos liberados por ambas espécies são capazes de auxiliar na atividade dos macrófagos infectados pelos parasitos, a ativação dos macrófagos contribui com a atividade fagocítica contra o parasito (ANTONELLO, 2017; GARCIA et al., 2017; RODRIGUES et al., 2014).

Figura 2. Mecanismo de ação da Avermectina, um fármaco produzido a partir de bactérias, na sinapse do parasito



Fonte: autores (2023).

A ação antiparasitária das bactérias também foi avaliada frente a *Giardia duodenalis*, o agente etiológico da Giardíase, uma infecção intestinal negligenciada. É reconhecido que para prevenir e melhorar a saúde dessa população, a adição e consumo diários de probióticos tem sido sugerido para o controle da microbiota intestinal e possível eliminação de patógenos do corpo. Um estudo publicado em 2017, pela Revista de Patologia Tropical/Journal of Tropical Pathology, avaliou a atividade da bactéria *Lactobacillus casei* Shirota (“ingrediente ativo” do Yakult®) para controle de giardíase em crianças infectadas. Neste estudo, com 12 crianças, metade consumiu a bebida láctea contendo a bactéria, fornecida uma vez ao dia, durante 21 dias. O restante das crianças foram acompanhadas neste mesmo período sem a administração de qualquer probiótico ou medicamento. Após a avaliação, foi concluído que o consumo de probiótico para controle de giardíase apresentou resultados positivos. Cinco crianças deixaram de eliminar cistos de giardia nas fezes após 21 dias de tratamento, e uma apresentou uma redução de 87,85% do percentual de cistos

eliminados. Comprovando a eficácia da *L. casei* como componente chave para controle deste parasita. No entanto, novos estudos em larga escala são necessários para avaliar aplicação de probióticos como um componente terapêutico na redução da incidência da *Giardia* em comunidades e faixas etárias mais vulneráveis (BRUM *et al.*, 2013; COELHO *et al.*, 2016).

Em suma, as bactérias são reconhecidas há longos anos pelas suas aplicações em diversas áreas. O futuro das pesquisas relacionadas à utilização de compostos bacterianos para combate de doenças parasitárias, especialmente, das doenças negligenciadas, cujo tratamento possuem baixa eficácia, podem ser uma ferramenta valiosa para o avanço terapêutico. Até o momento, os estudos conduzidos com esses microrganismos, destacaram o papel importante dessas bactérias no combate a parasitos patogênicos, evidenciando que também podem conferir benefícios à saúde humana.

3. DESAFIOS E PERSPECTIVAS FUTURAS

A diversidade microbiana constitui uma importante fonte de recursos para o avanço da biotecnologia. Esses microrganismos e seus compostos associados possuem aplicação em vários setores, mas especialmente no setor farmacêutico, onde podem ser utilizados na produção de agentes quimioterápicos. Ainda assim, nos últimos anos, poucos fármacos aprovados para uso foram derivados de produtos naturais. Aliado a isto, comparados a outras fontes, os produtos microbiológicos ainda são pouco explorados. Isto, provavelmente se deve a dificuldade de cultivar em larga escala e de isolar os compostos bioativos desses microrganismos.

Apesar disso, alguns estudos experimentais foram desenvolvidos na última década e apresentaram resultados positivos quanto à

atividade farmacêutica dos microrganismos. Neste capítulo, tratamos especialmente de sua atividade antiparasitária, e ficou evidente que as algas, fungos e bactérias apresentam boa eficácia frente a diversas espécies de parasitos, sobretudo, os que causam doenças negligenciadas, cujo os fármacos apresentam baixa eficácia e alta toxicidade. Todavia, ainda há um longo caminho a ser percorrido para que essas moléculas microbianas possam ser utilizadas como medicamentos antiparasitários com atividade farmacológica aplicada, pois é fundamental identificar os componentes ativos responsáveis pela atividade farmacêutica, assim como comprovar sua segurança frente a células humanas saudáveis. Além disso, a avaliação *in vivo* desses produtos microbianos, e conseqüentemente definição de seus mecanismos de ação também são etapas primordiais.

Para os próximos dez anos, espera-se que mais incentivos voltados para o incremento da produção de novas e aprimoradas tecnologias sejam realizados, a partir de financiamentos em P&D em universidades e empresas parceiras (públicas e/ou privadas), com o objetivo de unir esforços e prospectar esses microrganismos como agentes antiparasitários mais eficazes e menos tóxicos, do que os fármacos comerciais disponibilizados para uso, e assim promover saúde e o progresso científico e tecnológico e socioeconômico.

4. REFERÊNCIAS

ABBAS, S. K.; LAFTA, S. N.; MAJEED, A. Study the effect of *Cladophora glomerata* algae extract on the *Trichomonas vaginalis* parasite. **Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 11, n. 2, p. 519-522, 2019

AL-SNAFI, A. E. Antiparasitic effects of medicinal plants (part 1)- A review. **IOSR Journal Of Pharmacy**, v. 6, n. 10, p. 51-66, 2016

ANTONELLO, A. M. Efeito imunomodulador e antiparasitário de metabólitos secundários de *Photorhabdus luminescens* e *Xenorhabdus nematophila* sobre *Leishmania amazonensis* e *Trypanosoma cruzi*, *in vitro*. **Tese Doutorado** - Ciências Agrárias, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Abril de 2017

BALARAMAN, P. *et al.* Phyco-synthesis of silver nanoparticles mediated from marine algae *Sargassummyriocystum* and its potential biological and environmental applications. **Waste and Biomass Valorization**, v. 11, p. 5255-5271, 2020.

BARBOSA, T. N. *et al.* Bioprospection of the trichomonacidal activity of lipid extracts derived from marine macroalgae *Gigartinaskottsbergii*. **Plos one**, v. 18, n. 5, p. 0285426, 2023

BRISSOW, E. R. *et al.* 18-Des-hydroxy Cytochalasin: an antiparasitic compound of *Diaporthe phaseolorum-92C*, an endophytic fungus isolated from *Combretumlanceolatum* Pohl ex Eichler. **Parasitology Research**, v. 116, n. 7, p. 1823–1830, 2017.

BRUM, J. W. A. *et al.* Parasitoses oportunistas em pacientes com o vírus da imunodeficiência humana. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 11, n. 3, p. 280-288, 2013

CHIBOUB, O. *et al.* Apoptosis-like cell death upon kinetoplastid induction by compounds isolated from the brown algae *Dictyota spiralis*. **Parasites & Vectors**, v. 14, p. 1–13, 2021

COÊLHO, M. D. G. *et al.* Avaliação do consumo de *Lactobacillus casei* shirota para o controle de giardíase em crianças. **Revista de Patologia Tropical/Journal of Tropical Pathology**, v. 45, n. 2, p. 169-178, 2016

CONTEH, L. Socioeconomic aspects of neglected tropical diseases. **The Lancet**, v. 375, n. 9710, p. 239–247, 2010

DA SILVA, C. D. C. *et al.* Antiparasitário e a vitamina a: sua atuação no combate ao parasitismo por ascaridíase. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 7, n. 5, p. 808-828, 2021

DE MEIRA, A.G.; DA SILVA, A. R.; MEDEIROS, M. O. A biotecnologia e os avanços da sociedade. **Biodiversidade**, v. 16, n. 1, 2017

DÍAZ-MARRERO, A. R. *et al.* Antiprotozoal activities of marine polyether triterpenoids. **Bioorganic Chemistry**, v. 92, p. 103276, 2019

DG, Ç. P. *et al.* Effects of azithromycin and *Chlorella vulgaris* treatment on certain cytokine values and NK cell activity in an acute murine toxoplasmosis model. **MikrobiyolojiBulteni**, v. 51, n. 1, p. 52-61, 2017

GALLÉ, J. B. *et al.* Eleganolone, a diterpene from the French marine alga *Bifurcariabifurcata* inhibits growth of the human pathogens *Trypanosoma brucei* and *Plasmodium falciparum*. **Marine drugs**, v. 11, n. 3, p. 599-610, 2013

GHANIA, A. *et al.* Antimicrobial and antiparasitic activities of three algae from the northwest coast of Algeria. **Natural Product Research**, v. 33, n. 5, p. 742-745, 2019

GUIRY, M. D. How many species of algae are there? **Journal of Phycology**, v. 48, n. 5, p. 1057-1063, 2012

HASSAN, X. *et al.* Bioactivity of ellagic acid and velutin: two phenolic compounds isolated from marine algae. **Egyptian Journal of Botany**, v. 61, n. 1, p. 219-231, 2021

HZONDA FOKOU, J. B. *et al.* Anti-leishmanial and anti-trypanosomal natural products from endophytes. **Parasitology Research**, v. 120, n. 3, p. 785-796, 2021

KAMARAJ, C. *et al.* Synthesize palladium nanoparticles from the macroalgae *Sargassumfusiforme*: An eco-friendly tool in the fight against

Plasmodium falciparum? **Science of The Total Environment**, v. 875, n. 3, p. 159517, 2023

KHALAF, A. K. *In vitro* activity of methanol extract of microalgae *Hapalosiphon aureus* against *Trichomonas vaginalis*. **In Vitro**, v. 7, n. 2, 2020

LAING, R.; GILLAN, V.; DEVANEY, Eileen. Ivermectin—old drug, new tricks?. **Trends in parasitology**, v. 33, n. 6, p. 463-472, 2017

LAKSHMI, V. *et al.* Antileishmanial potential of *Chondrococcushornemanni* against experimental visceral leishmaniasis. **Journal of Marine Biology & Oceanography**, v. 4, p. 2, 2014

LAVOIE, S. *et al.* Antibacterial oligomeric polyphenols from the green alga *Cladophorasocialis*. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 84, n. 9, p. 5035–5045, 2019

LEITE, L. R. P. *et al.* Estudo prospectivo de patentes relacionadas à utilização de *Streptomyces* spp em bioprocessos para produção de antimicrobianos, antineoplásicos e antiparasitários. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 11, p. 88042-88056, 2020

LEFTA, S. *et al.* Study the efficiency of two concentrations from algae *Cladophora glomerata* extract on the *Giardia lamblia* parasite. **Baghdad Science Journal**, v. 19, n. 2, p. 0271-0271, 2022

LENZI, J. *et al.* Medicinal fungi: a source of antiparasitic secondary metabolites. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 102, p. 5791–5810, 2018

LIRA, M. F. *et al.* Anti-leishmanial activity of Brazilian green, brown, and red algae. **Journal of Applied Phycology**, v. 28, p. 591–598, 2016

LI, X. Q. *et al.* A systematic review on secondary metabolites of pae-cilomyces species: Chemical diversity and biological activity. **Planta Medica**, v. 86, n. 12, p. 805–821, 2020.

MANGANYI, M. C.; ATEBA, C. N. Untapped potentials of endophytic fungi: A review of novel bioactive compounds with biological applications. **Microorganisms**, v. 8, n. 1934, p. 1–25, 2020

MANSOUR, S. M. *et al.* Assessment of *Amphora coffeaeformis* and *Scenedesmusdimorphus* algae as immunostimulant agents on *Biomphalariaalexandrina* snails against *Schistosoma mansoni*. *Biologia*, v. 78, n. 3, p. 737–748, 2023

MEESALA, S. *et al.* Isolation and structure elucidation of halymeniaol, a new antimalarial sterol derivative from the red alga *Halymeniaflore-sii*. **Journal of Asian Natural Products Research**, v. 20, n. 4, p. 391–398, 2017

MICHALAK, I.; CHOJNACKA, K. Algae as production systems of bioactive compounds. **Engineering in Life Sciences**, v. 15, n. 2, p. 160–176, 2014

MINICANTE, S. A. *et al.* Bioactivity of phycocolloids against the mediterranean protozoan *Leishmania infantum*: An inceptive study. **Sustainability**, v. 8, n. 11, p. 1131, 2016.

NEWMAN, D. J; CRAGG, G. M. Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010. **Journal of Natural Products**, v. 3, p. 311–335, 2012

OMOMOWO, I. O. *et al.* A review on the trends of endophytic fungi bioactivities. **Scientific African**, v. 20, 2023

PINA, J. R. *et al.* Antiprotozoal and antibacterial activity of ravenelin, a xanthone isolated from the endophytic fungus *Exserohilumrostratum*. **Molecules**, v. 26, n. 3339, p. 1–11, 2021

PERUMAL, P. *et al.* Isolation, structural elucidation and antiplasmodial activity of fucosterol compound from brown seaweed, *Sargassumlinearifolium* against malarial parasite *Plasmodium falciparum*. **Natural Product Research**, v. 32, n. 11, p. 1316–1319, 2018

RAMOS, G. C. *et al.* Phomoxanthone A, compound of endophytic fungi *Paecilomyces* sp. and its potential antimicrobial. **Antibiotics**, v. 11, n. 1332, p. 13, 2022

SANTOS, G. S. *et al.* GC-MS Analysis, bioactivity-based molecular networking and antiparasitic potential of the antarctic alga *Desmarestia antarctica*. **Planta Medica Internacional**, v. 7, n. 3, p. 122–132, 2020

SANTOS, G. S. *et al.* Algal-derived halogenated Sesquiterpenes from *Laurenciadendroidea* as lead compounds in Schistosomiasis environmental control. **Marine Drugs**, v. 20, n. 2, p. 111, 2022

SILVA, I. P. *et al.* Bioactive compounds of *Aspergillus terreus* – F7, an endophytic fungus from *Hyptissuaaveolens* (L.) Poit. **World Journal of Microbiology and Biotechnology**, v. 33, n. 3, p. 1–10, 2017

SCHWIMMER, M., SCHWIMMER, D. The role of algae and plankton in medicine. **Grune & Stratton**, 1955.

STEIN, E. M. *et al.* The prospective use of brazilian marine macroalgae in Schistosomiasis control. **Marine Drugs**, v. 19, n. 5, p. 234, 2021. TEIXEIRA, V. L. *et al.* Natural products from marine red and brown algae against *Trypanosoma cruzi*. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 29, p. 735–738, 2020.

TORREELE, E.; USDIN, M.; CHIRAC, P. A needs based pharmaceutical R&D agenda for neglected diseases. **World Health Organization**, v. 31, 2004. Disponível em: www.dndi.org. Acesso em: 15 jul. 2023

VEAS, R. *et al.* Microalgae extracts: Potential anti-*Trypanosoma cruzi* agents? **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 127, p. 110178, 2020

CAPÍTULO 4

LECTINAS MICROBIANAS: PERSPECTIVAS NA SAÚDE E TERAPIAS INOVADORAS

Maria Clara do Nascimento¹

Ana Sofia Faria Pereira²

Pedro Melo Cordeiro de Freitas³

Nilson Fernando Barbosa da Silva⁴

Juanize Matias da Silva Batista⁵

Thiago Pajeú Nascimento⁶

Ana Lúcia Figueiredo Porto⁷

Romero Marcos Brandão da Costa⁸

DOI: 10.46898/rfb.9786558895886.4

1 Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal - Universidade Federal Rural de Pernambuco

2 Instituto de Ciências Biológicas - Universidade de Pernambuco

3 Instituto de Ciências Biológicas - Universidade de Pernambuco

4 Escola de Saúde e Ciências da Vida - Universidade Católica de Pernambuco

5 Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal - Universidade Federal Rural de Pernambuco

6 Campus Professora Cinobelina Elvas - Universidade Federal do Piauí

7 Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal - Universidade Federal Rural de Pernambuco

8 Instituto de Ciências Biológicas - Universidade de Pernambuco

RESUMO

Lectinas são proteínas que possuem origem de ligação a carboidratos específicos. No contexto das aplicações biomédicas, as lectinas, em particular, as lectinas microbianas são destacadas como uma ferramenta promissora para diagnóstico e terapia. O objetivo deste estudo é avaliar as aplicações biomédicas de lectinas microbianas, investigando seu potencial diagnóstico, terapêutico e imunomodulador. Para desenvolvimento deste capítulo, foram realizadas pesquisas em bases de dados e discussões. A alta especificidade das lectinas as tornam úteis como biomarcadores para a detecção precoce de doenças, como o câncer. Além disso, elas têm sido empregadas em técnicas de imagem e análise histopatológica, fornecendo informações valiosas sobre alterações moleculares e celulares associadas a várias patologias. Apresentaram potencial imunomodulador, podendo modular a resposta do sistema imunológico e auxiliar no combate a doenças autoimunes e inflamatórias. No entanto, embora as aplicações biomédicas de lectinas microbianas sejam promissoras, ainda existem desafios a serem superados, como a necessidade de pesquisas adicionais para a compreensão completa de sua troca de ação e avaliação da segurança e eficácia em aplicações clínicas.

Palavras-chave: Glicoproteínas; funções biológicas; imunomodulação; medicina diagnóstica; terapia inovadora.

1. INTRODUÇÃO

Para prosperar no meio, os seres microscópicos lançam mão de diversos compostos chave, os quais desempenham funções estruturais, enzimáticas, de sinalização, de imunidade, dentre outras, e são eles a controlar os ciclos dos principais elementos da biosfera (CAVICCHIOLI *et al.*, 2019). Os mais versáteis desses compostos

bioativos são, de fato, as proteínas, justamente por isso sua síntese acontece em todos os seres vivos. Nota-se que esses compostos são de grande variedade da mesma forma que os próprios microrganismos são e, por causa disso, há grande interesse da pesquisa científica em descobrir suas diferentes funções (MARAZ & KHAN, 2021).

Para um microrganismo desempenhar funções sinalizadoras, por exemplo, algumas de suas proteínas podem ser capazes de conectar-se a elementos do substrato e também à superfície de outras células. Isso permitiria à célula reconhecer nutrientes, detectar substâncias tóxicas ou mesmo comunicar-se com outros organismos (DE CONINCK & VAN DAMME, 2022). Não obstante, uma classe de proteínas provou-se presente em todos os seres vivos, justamente com essa capacidade (ARNAUD *et al.*, 2013). Lectinas são proteínas muito variadas, em sua estrutura e afinidade, as quais compartilham a capacidade de se ligar a monossacarídeos e oligossacarídeos de modo reversível (LENNARZ & LANE, 2013). Para tal, sua estrutura tem obrigatoriamente um domínio não catalítico de ligação e, em sua maioria, têm uma estrutura quaternária, formada por duas ou três subunidades semelhantes (LAL *et al.*, 2023). Embora tenham sido descobertas em tecidos vegetais inicialmente, hoje se sabe que as lectinas são produzidas por diversos microrganismos, como algas, fungos e bactérias, o que contribui para a grande diversidade das propriedades dessas proteínas (MISHRA *et al.*, 2019).

Nesse contexto, a indústria na área de biotecnologia tem grande interesse nas lectinas capazes de contribuir para a saúde humana. Como veremos adiante, essa classe de proteínas reconhecidamente tem propriedades antimicrobianas, antitumorais e imunomoduladoras, o que serve para destacar a importância também dos microrganismos que as produzem (ARFIN *et al.*, 2022; DA SILVA *et al.*, 2022; LAL *et al.*, 2023).

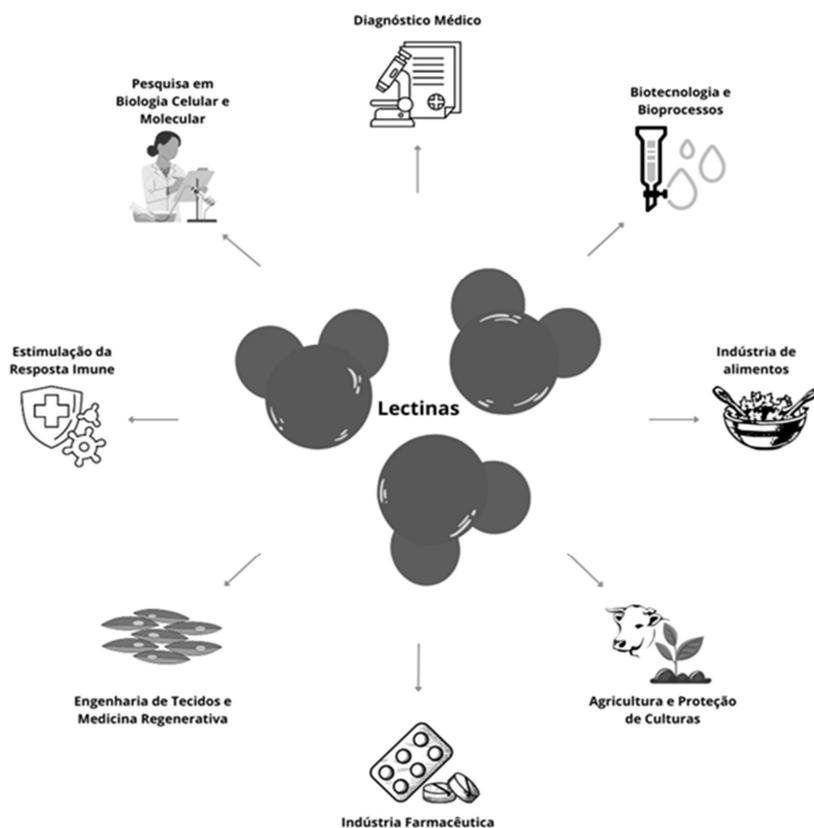
Este capítulo busca reunir produção científica atualizada e de diferentes graus de evidência sobre a utilização de lectinas microbianas na área da saúde, dando enfoque nas perspectivas futuras da utilização destas proteínas e a inovação terapêutica existente nesta mesma área.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1. Lectinas: Propriedades e Aplicações Biotecnológicas

As lectinas são proteínas de grande versatilidade para a biotecnologia (Figura 1). Se trata de uma classe heterogênea de proteínas, não imunoglobulinas, que têm um sítio de ligação a carboidratos (CBM, *carbohydrate-binding module*) ou de reconhecimento de carboidratos (CRD, *carbohydrate recognition domain*), mas sem função enzimática (DE CONINCK & VAN DAMME, 2022). Esse domínio de sua estrutura permite ligações reversíveis e específicas a determinado glicídio. É válido pontuar que a maioria das lectinas possui uma estrutura quaternária que pode ter subunidades com outros sítios de ligação de mesma natureza (TOBOLA & WILTSCHI, 2022).

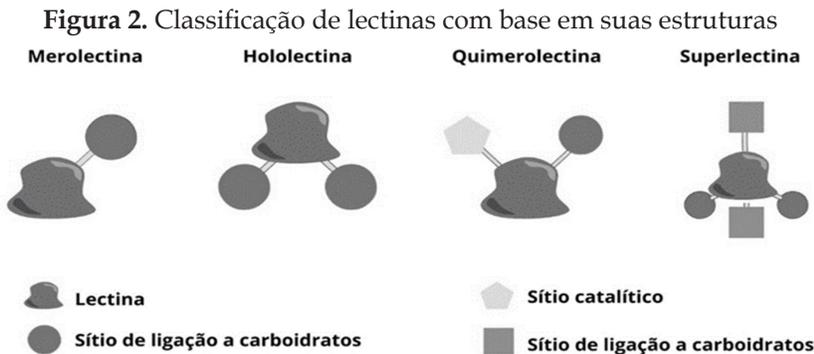
Figura 1. Algumas das principais aplicações das lectinas na biotecnologia



Fonte: autores (2023).

A princípio, é de grande importância diferenciar as lectinas a partir de sua estrutura, visto que esta será determinante para as propriedades de uma lectina (Figura 2). Nesse contexto, as lectinas mais simples são as merolectinas, esta classe tem apenas um CBM (TOBOLA & WILTSCHI, 2022). Isso faz com que, embora possam marcar glicídios com precisão, as merolectinas não são capazes de promover a precipitação de glicoconjugados ou aglutinar células (MISHRA *et al.*, 2019). Em contraponto a essa classe, estão as hololectinas, as quais acumulam pelo menos dois sítios semelhantes de ligação a um mesmo glicídio e, por vezes, são o resultado de uma estrutura proteica quaternária formada por unidades semelhantes a merolectinas. Assim, essa última

classe se torna capaz de produzir precipitação de compostos glicoconjugados e aglutinar células e, conseqüentemente, tem maior destaque na literatura científica (NOTOVA & IMBERTY, 2023). Ademais, a complexidade das funções que as lectinas desempenham são fruto também da presença de domínios proteicos com outras capacidades além da ligação reversível a um tipo de glicídio e, dessa forma, é pertinente apresentar mais duas classes de lectinas. A primeira delas é a classe das superlectinas, estas acumulam em sua estrutura CRBs com afinidade para diferentes carboidratos (MISHRA *et al.*, 2019). E, por fim, são de grande interesse também as quimerolectinas, as quais são proteínas que reúnem CRBs e sítios catalíticos de função enzimática na sua estrutura (NOTOVA & IMBERTY, 2023). Dessa última classe, é importante citar as proteínas inativadoras de ribossomos tipo 2, grupo chave da toxicidade de plantas que provocar irreversível dano ribossomal (BORTOLOTTI *et al.* 2021).



Fonte: autores (2023).

Outrossim, a engenharia de lectinas também é uma área de destaque e representa o futuro das aplicações de lectinas (NOTOVA & IMBERTY, 2023). Separar subunidades umas das outras, unir sítios enzimáticos, alterar a afinidade de carboidratos e modificar geneticamente os organismos que produzem lectinas são apenas algumas das possibilidades (NOTOVA & IMBERTY, 2023; TOBOLA & WILTSCHI,

2022). Esses avanços darão mais eficiência às capacidades antimicrobianas, antivirais, antitumorais e imunomoduladoras, das lectinas (ARFIN *et al.*, 2022; DA SILVA *et al.*, 2022; LAL *et al.*, 2023).

Não obstante, é de grande relevância destrinchar os motivos pelos quais as lectinas têm as propriedades descritas acima. De início, a atividade antibacteriana das lectinas ocorre porque estas são capazes de alterar a função das adesinas da membrana das bactérias (MISHRA *et al.*, 2019), impedindo a adesão e migração desses microrganismos. Outro ponto de ação das lectinas é a proliferação bacteriana, a presença de lectinas no meio interfere na troca de informações entre as bactérias de uma colônia, o que promove a atividade anti-biofilme e de supressão da percepção de Quórum (ARFIN *et al.*, 2022).

Em seguida, a neutralização de partículas virais também é uma propriedade de certas lectinas (LUSVARGHI & BEWLEY, 2016; MISHRA *et al.*, 2019). Essa capacidade está relacionada mais uma vez à conexão das lectinas com os elementos glicoconjugados do envelope viral, principalmente os receptores que permitem a entrada do vírus na célula e também os receptores adjuvantes desse processo (MISHRA *et al.*, 2019). Há, por conseguinte a isso, uma perda de virulência nos estágios iniciais da infecção suprimindo a multiplicação viral (LUSVARGHI & BEWLEY, 2016)

Por fim, nota-se que essa classe de proteínas é de grande valor para a inovação no tratamento das neoplasias, como também será visto adiante neste capítulo. As lectinas têm a capacidade de conduzir a apoptose e/ou autofagia de células cancerígenas, sendo esse processo fruto da promoção de estresse oxidativo por si ou da imuno modulação de linfócitos T ou células NK (MISHRA *et al.*, 2019; YAU *et al.*, 2015). Não somente isso, a expressão de glicídios distintos em células neoplásicas daqueles de células sadias permite às lectinas o papel de biomarcadores da atividade tumoral (DANG *et al.*, 2020;

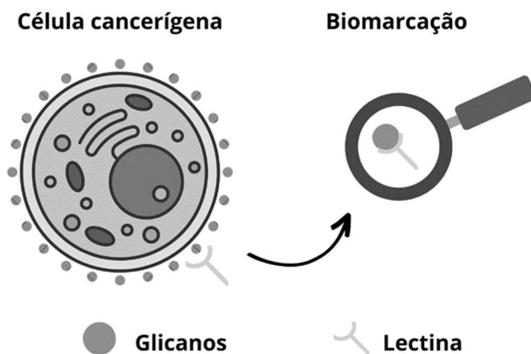
GAUTAM *et al.*, 2020; PEARSON & GALLAGHER, 2019; SYED *et al.*, 2016) e também o papel de nanocarreadores de quimioterápicos (GAUTAM *et al.*, 2020; PEARSON & GALLAGHER, 2019).

2.2. Lectinas Microbianas como Ferramenta Promissora para Medicina Diagnóstica

Glicanos são carboidratos compostos que desempenham funções essenciais nas células cancerígenas, como na comunicação, adesão, sinalização e reconhecimento celular que ajudam no desenvolvimento e progressão do câncer. Além disso, podem fornecer informações valiosas para auxiliar no prognóstico, monitoramento da resposta ao tratamento e no diagnóstico da doença (DOS REIS *et al.*, 2022). As lectinas possuem alta especificidade de ligação com determinados tipos de glicanos, inclusive com glicanos expressos em células cancerígenas (Figura 2). E devido a essa interação, as lectinas são alvo de pesquisas sobre sua influência na progressão do câncer, função na resposta imunológica e no diagnóstico da doença (DANG *et al.*, 2020; GAUTAM *et al.*, 2020; PEARSON & GALLAGHER, 2019; SYED *et al.*, 2016). Através da bioquímica básica e da aplicabilidade de lectinas, foi desenvolvida uma análise histoquímica para melhor observação do tecido tumoral da região intestinal. Uma lectina produzida pelo fungo *Agaricus bisporus*, popularmente conhecido como “Champignon”, foi isolada e aplicada a um microarranjo de ligação lectina-glicana como biomarcador diagnóstico do câncer colorretal. Com o experimento, foi visto que a lectina ABL, isolada de *A. bisporus*, demonstrou não só interação com glicanos expressos em células cancerígenas do intestino e reto, mas também com antígenos TF. Tornando possível a realização do diagnóstico e prognóstico da variedade de tumores que expressam o antígeno TF, como o câncer de pulmão, bexiga e cólon (NAKAJIMA *et al.*, 2015). Ainda em busca de um diagnóstico efetivo e precoce de

tumores, Kusama *et al.* (2017) desenvolveram um kit ensaio de imun absorção enzimática (ELISA) para detecção da proteína haptoglobina, presentes no câncer de pâncreas. O kit foi elaborado utilizando anticorpo anti-haptoglobina e a lectina PhoSL, isolada do cogumelo *Pholiota squarrosa*. O método que estimula a ligação entre a IgG anti-HP humano-PhoSL e glicanos da haptoglobina, possibilitou achados significativos de células cancerígenas no pâncreas de pacientes com a suspeita da doença e em indivíduos que tinham um diagnóstico falso-negativo da doença. Além de lectinas produzidas por fungos, glicoproteínas bacterianas também são exploradas quanto a sua aplicação no diagnóstico de câncer. *Fusobacterium nucleatum* é uma espécie de bactéria gram-negativa que geralmente se prolifera na cavidade oral e de importância médica por se apresentar excessivamente em amostras de câncer colorretal. *F. nucleatum* foi identificada como produtora da lectina Fap2, que apresentaram uma especificidade de ligação com o açúcar Gal-GalNAc, perceptível aos diagnósticos concretos do câncer de mama e do colorretal (HASHEMI *et al.*, 2019; PARHI *et al.*, 2020).

Figura 3. Interação lectina-glicanos como biomarcadores para o diagnóstico de câncer



Fonte: autores (2023)..

Já *Hericium erinaceus* é um tipo de cogumelo comestível amplamente reconhecido por sua aparência única e potenciais benefícios à saúde. Alguns estudos sugerem que os biocompostos

encontrados em *H. erinaceus* podem melhorar a função cognitiva, melhorar a memória e possivelmente oferecer efeitos neuroprotetores. Também se acredita que tenha propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes (SK, SRIDHAR & GUPTA, 2021). Isolectinas geradas por *H. erinaceus* possuem uma interatividade especial com glicanos poli-LacNAc, cadeias poliméricas contendo repetições de unidades de N-acetil-lactosamina (LacNAc). Esses açúcares são encontrados nas superfícies de células e em diversos fluidos biológicos, desenvolvendo funções importantes, como: regulação da função celular, adesão celular, interações patógeno-hospedeiro e reconhecimento celular. Permitindo assim, através dessa ligação, um meio de diagnóstico de doenças como, melanoma e leucemia (KIM, 2013).

2.3 Potencial Imunomodulador em Aplicações Terapêuticas

A ampla capacidade biológica das lectinas as torna uma importante classe de proteínas para uso na bioquímica molecular e pesquisa de drogas. O ramo biotecnológico tem buscado moléculas de bioreconhecimento de fontes naturais ou recombinantes com potencial diagnóstico e terapêutico. Esse bioreconhecimento é relevante para detecção e cura das doenças, sendo as lectinas aliadas na identificação de porções de carboidratos da superfície celular, detectando células anormais e biomarcadores relacionados a doenças. Há, ainda, estudos e testes experimentais que avaliam a capacidade das lectinas no estímulo do sistema imunológico e, assim, na defesa contra as diversas doenças (COELHO *et al.*, 2017; MEIERS *et al.*, 2019).

Lectinas interagem com glicoproteínas e mediam a imunidade inata. Uma das bases na pesquisa da associação entre elas e a resposta imunológica foi justificada por reagirem com receptores de açúcares inespecíficos nas superfícies de uma ampla gama de linfócitos,

estimulando sua proliferação e estabelecendo uma resposta imune policlonal (FORSDYKE, 2016). Ademais, várias lectinas de fontes distintas mostraram efeitos imunomoduladores, como atividade mitogênica e indução de T “helper” tipo 1 (Th1), tipo 2 (Th2) e Th17. A sua ligação pode induzir a resposta imune por meio de mediadores, como segundos mensageiros liberados da membrana (MEIERS *et al.*, 2019).

As lectinas que possuem sítio de ligação com o ácido siálico, como a hemaglutinina do vírus influenza, por exemplo, foram utilizadas para a pesquisa de drogas que podem bloquear esse sítio nas células hospedeiras e evitar a ligação. Além disso, as lectinas de bactérias apresentam um papel relevante na virulência bacteriana devido às ligações com as células hospedeiras, sendo um importante instrumento de estudo sobre reconhecimento (MEIERS *et al.*, 2019).

Além disso, a literatura mostra que há uma relação entre opsonização e fagocitose de células tumorais mediada pela relação lectina-célula, ou seja, células que possuem lectinas em sua superfície como receptores. Nessa investigação, encontram-se as ficolinas, moléculas de reconhecimento do sistema complemento capazes de realizar opsonização, fagocitose e destruição de patógenos mediada pela ativação da via das lectinas. Durante processos infecciosos, elas realizam o reconhecimento dos padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), seguido da “lise” (ruptura da membrana plasmática) celular ou opsonização por complemento (FORSDYKE, 2016). Ainda na luta contra o câncer, a lectina isoladas da cianobactéria *Lyngabya confervoides* MK012409 teve sua atividade antitumoral avaliada. A glicoproteína foi testada contra células do câncer do cólon e do reto por ensaio *in vitro*. Com o teste, a lectina inibiu a proliferação de linhagens celulares do câncer com valores de IC 50 de $246 \pm 0,17$ e $376,4 \pm 0,34$ $\mu\text{g/ml}$ (EL-FAKHARANY *et al.*, 2020).

Ainda no que tange ao potencial imunomodulador das lectinas, observou-se uma capacidade imunoadjuvante das respostas imunológicas de uma lectina extraída do fungo *Agrocybe aegerita*. O estudo agregou testes com a lectina sozinha e em combinação com o vírus da influenza aviária H9N2 inativado, imunizado em camundongos. O perfil transcriptômico dos camundongos, isto é, a identificação e quantificação de RNA nos diversos tecidos do corpo, foi avaliado posteriormente. Os resultados revelaram que o nível de IgG específico para H9N2 foi maior em camundongos tratados com a lectina. Já os dados do transcriptoma revelaram uma regulação positiva por parte da lectina recombinante *Agrocybe aegerita* nos genes que participam da adesão primária, ativação de linfócitos, adesão secundária e migração transmembranar de leucócitos (MA *et al.*, 2017).

Ademais, as propriedades antivirais das lectinas em virtude das ligações às glicoproteínas e mediação da imunidade inata foram exploradas para a pesquisa do desenvolvimento de possíveis tratamentos para a COVID-19. Em um desses estudos, as lectinas foram administradas em um sistema lectina-anticorpo, sendo vista uma inibição estrutural do complexo entre o domínio de ligação do receptor (RBD do inglês) da proteína Spike do vírus SARS-CoV-2 e a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2). Ou seja, as lectinas apresentaram resultados de inibir estruturalmente o spike-RBD (PANDEY, 2022).

2.4. Aplicações na Terapêutica e Controle de Infecções

A capacidade de união das lectinas a carboidratos específicos na superfície de microrganismos pode ter diferentes aplicações na medicina. Algumas lectinas de origem microbiana são utilizadas como antagonistas frente a bactérias, vírus, fungos e parasitas patogênicos. A ação antimicrobiana das lectinas pode acontecer através de agregação,

neutralização e/ou eliminação das células microbianas, esse processo pode ocorrer em conjunto com o sistema imune do indivíduo ou de maneira única (BREITENBACH *et al.*, 2018).

A produção de lectinas pelo grupo de fungos filamentosos *Aspergillus sp.*, já é bem elucidada na literatura. Entre as inúmeras possibilidades de aplicações biomédicas dessas proteínas, uma lectina de *Aspergillus gorakhpurensis* foi avaliada quanto ao seu potencial contra microrganismos patogênicos. Através de uma técnica de atividade antimicrobiana, a lectina purificada foi capaz de inibir o crescimento celular de cepas bacterianas e fúngicas como: *Bacillus crereus*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Saccha cerevisiae* (SINGH, KAUR & SINGH, 2014).

Penicillium sp. é um gênero de fungos de vasta importância médica. O grupo é extremamente conhecido como fonte produtora de diversas biomoléculas, como os princípios ativos do grupamento de antibióticos penicilina. Quanto à produção de proteínas, o gênero já foi identificado como produtor de lectinas caracterizadas e aplicadas na biomedicina. Lectinas foram detectadas nos produtos das cepas *P. expansum*, *P. purpurogenum* e *P. corylophilum*, que demonstraram impacto total no desenvolvimento de cepas microbianas como *Aspergillus niger*, *Bacillus cereus*, *Saccharomyces cerevisiae* e *Pseudomonas aetuginosa* (SINGH, JAIN & KAUR, 2013). *Sparassis latifolia* (cogumelo couve-flor) é um tipo de cogumelo selvagem pertencente à família *Sparassidaceae*. A linhagem é amplamente distribuída em regiões temperadas do mundo e bem apreciada gastronomicamente por seu sabor suave e textura única (DUAN & YU, 2019).

Chandrasekaran *et al.* (2016) realizaram o isolamento e parcial caracterização de uma lectina produzida por *S. Latifolia*, e avaliaram seu potencial inibitório de fungos e bactérias gram-positivas e negativas. Com isso foi observada uma atividade antimicrobiana

frente a 3 bactérias e 2 fungos, dentre eles *Pseudomonas aeruginosa* e *Candida sp.* Na Tabela 1 podemos observar outros exemplos fascinantes da aplicação biotecnológica de lectinas microbianas na promoção da saúde.

Tabela 1. Aplicação Biotecnológica de Lectinas Microbianas na Saúde.

Lectina	Microrganismo	Aplicação	Referência
-	<i>Penicilium expansum</i>	Antifúngico - <i>Candida albicans</i>	SINGH, JAIN & KAUR, (2013)
-	<i>Penicillium corylophilum</i>	Antibacteriano - <i>Staphylococcus aureus</i>	SINGH, JAIN & KAUR, (2013)
-	<i>Sparassis latifolia</i>	Antimicrobiano - <i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> e <i>Fusarium sp.</i>	CHANDRASEKAR AN <i>et al.</i> , (2016)
Lyngabyal	<i>Lyngabya confervoides</i>	Antiviral - HSV1	EL-FAKHARANY <i>et al.</i> , (2020)
Cianovirina-N	Cianobactéria	Antiviral - HIV	AGARWAL, TRIVEDI & MITRA, (2020)

Fonte: autores (2023).

4. CONCLUSÃO

Em conclusão, as aplicações biomédicas de lectinas microbianas apresentam uma perspectiva fascinante para a medicina moderna. Com pesquisas contínuas e avanços tecnológicos, é provável que essas proteínas continuem a conseguir um papel fundamental no diagnóstico precoce e preciso de doenças, bem como na busca por novas abordagens terapêuticas mais eficazes e direcionadas. Apesar

desses avanços promissores, é importante destacar que ainda existem desafios a serem superados para a aplicação clínica generalizada das lectinas microbianas. A pesquisa continua a explorar suas propriedades e controle de ação, bem como a segurança e eficácia de sua utilização.

5. REFERÊNCIAS

AGARWAL, R.; TRIVEDI, J.; MITRA, D.. High yield production of recombinant Cyanovirin-N (antiviral lectin) exhibiting significant anti-HIV activity, from a rationally selected *Escherichia coli* strain. **Process Biochemistry**, v. 93, p. 1-11, 2020.

ARFIN, N. *et al.* Antibacterial, antifungal and *in vivo* anticancer activities of chitin-binding lectins from Tomato (*Solanum lycopersicum*) fruits. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 15, n. 8, p. 104001, 2022.

ARNAUD, J. *et al.* Binding sugars: from natural lectins to synthetic receptors and engineered neolectins. **Chemical Society Reviews**, v. 42, n. 11, p. 4798-4813, 2013

BAH, C. S. F. *et al.* Medicinal applications of plant lectins. **Antitumor Potential And Other Emerging Medicinal Properties of Natural Compounds**, p. 55-74, 2013.

BORTOLOTTI, M. *et al.* Kirkiin: A new toxic type 2 ribosome-inactivating protein from the caudex of *Adeniakirkii*. **Toxins**, v. 13, n. 2, p. 81, 2021.

BREITENBACH, L. C. B. C. *et al.* Lectins as antimicrobial agents. **Journal of Applied Microbiology**, v. 125, n. 5, p. 1238-1252, 2018.

CAVICCHIOLI, R. *et al.* Scientists' warning to humanity: microorganisms and climate change. **Nature Reviews Microbiology**, v. 17, n. 9, p. 569-586, 2019.

CHANDRASEKARAN, G. *et al.* Antibacterial and antifungal activities of lectin extracted from fruiting bodies of the Korean cauliflower medicinal mushroom, *Sparassislaticifolia* (Agaricomycetes). **International Journal of Medicinal Mushrooms**, v. 18, n. 4, 2016.

COELHO, L. C. B. B. *et al.* Lectins, interconnecting proteins with biotechnological/pharmacological and therapeutic applications. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2017, 2017.

DA SILVA, G. C. *et al.* Antibacterial and antitumor activities of a lectin-rich preparation from *Microgrammavacciniifolia* rhizome. **Current Research in Pharmacology and Drug Discovery**, v. 3, p. 100093, 2022.

DANG, K. *et al.* Application of lectin microarrays for biomarker discovery. **ChemistryOpen**, v. 9, n. 3, p. 285-300, 2020.

DOS REIS, J. S. *et al.* Glycobiology of cancer: Sugar drives the show. **Medicines**, v. 9, n. 6, p. 34, 2022.

DUAN, G. L.; YU, X. Isolation, purification, characterization, and antioxidant activity of low-molecular-weight polysaccharides from *Sparassislaticifolia*. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 137, p. 1112-1120, 2019.

EL-FAKHARANY, E. M. *et al.* biochemical characterization and application of a novel lectin from the cyanobacterium *Lyngabyaconfervoides* MK012409 as an antiviral and anticancer agent. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 161, p. 417-430, 2020

FORSDYKE, D. R. Almsrothwright, opsonins, innate immunity and the lectin pathway of complement activation: A historical perspective. **Microbes and Infection**, v. 18, n. 7-8, p. 450-459, 2016.

GAUTAM, A. K. *et al.* Legume lectins: Potential use as a diagnostics and therapeutics against cancer. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 142, p. 474-483, 2020.

GUPTA, A. Emerging applications of lectins in cancer detection and biomedicine. materials today: **Proceedings**, v. 31, p. 651-661, 2020.

HASHEMI, N. G. *et al.* *Fusobacterium nucleatum* and colorectal cancer: A mechanistic overview. **Journal of Cellular Physiology**, v. 234, n. 3, p. 2337-2344, 2019.

KIM, S. Biochemical characterization and cytotoxicity of polylectosamine-extended n-glycans binding isolectins from the mushroom *Hericiumerinaceus*. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 226, p. 1010-1020, 2023.

KUSAMA, K. *et al.* Reevaluation of *Pholiotasquarros* lectin-reactive haptoglobin as a pancreatic cancer biomarker using an improved ELISA system. **Glycoconjugate Journal**, v. 34, p. 537-544, 2017.

LAL, D. K. *et al.* Lectin: A carbohydrate binding glycoprotein and its potential in wound healing. **Bioactive Carbohydrates and Dietary Fibre**, p. 100379, 2023.

LUSVARGHI, S.; BEWLEY, C. A. Griffithsin: An antiviral lectin with outstanding therapeutic potential. **Viruses**, v. 8, n. 10, p. 296, 2016.

MA, Li-bao *et al.* Effects of recombinant agrocycloaegerita lectin as an immunoadjuvant on immune responses. **Immunopharmacology and Immunotoxicology**, v. 40, n. 1, p. 6-12, 2018.

MARAZ, K. M.; KHAN, R. A. An Overview of the impact and application of microorganisms on human health, medicine, and environment. **GSC Biological and Pharmaceutical Sciences**, v. 16, n. 1, p. 089-104, 2021.

MEIERS, J. *et al.* Lectin antagonists in infection, immunity, and inflammation. **Current Opinion in Chemical Biology**, v. 53, p. 51-67, 2019.

MISHRA, A. *et al.* Structure-function and application of plant lectins in disease biology and immunity. **Food and Chemical Toxicology**, v. 134, p. 110827, 2019.

NAKAJIMA, K. *et al.* Establishment of new predictive markers for distant recurrence of colorectal cancer using lectin microarray analysis. **Cancer medicine**, v. 4, n. 2, p. 293-302, 2015.

NOTOVA, S.; IMBERTY, A. Tuning specificity and topology of lectins through synthetic biology. **Current Opinion in Chemical Biology**, v. 73, p. 102275, 2023.

PANDEY, A. K.; VERMA, S. *In silico* structural inhibition of ACE-2 binding site of SARS-CoV-2 and SARS-CoV-2 omicron spike protein by lectin antiviral dyad system to treat COVID-19. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 48, n. 10, p. 539-551, 2022.

PARHI, L. *et al.* Breast cancer colonization by *Fusobacterium nucleatum* accelerates tumor growth and metastatic progression. **Nature communications**, v. 11, n. 1, p. 3259, 2020.

PEARSON, A. J.; GALLAGHER, E. S. Overview of characterizing cancer glycans with lectin-based analytical methods. **Cancer Metabolism: Methods and Protocols**, p. 389-408, 2019.

SINGH, R. S.; JAIN, P.; KAUR, H. P. Characterization and antimicrobial activity of lectins from *Penicillium* sp. **NIScPRO Online Periodical Repository** 2013.

SINGH, R. S.; KAUR, H. P.; SINGH, J. Purification and characterization of a mucin specific mycelial lectin from *Aspergillus gorakhpurensis*: Application for mitogenic and antimicrobial activity. **plos one**, v. 9, n. 10, p. e109265, 2014.

sk, d; sridhar, k. r.; GUPTA, M. K. *Hericiumerinaceus*-A rich source of diverse bioactive metabolites. **Fungal Biotech**, v. 1, n. 2, p. 10-38, 2021.

SYED, P. *et al.* Role of lectin microarrays in cancer diagnosis. **Proteomics**, v. 16, n. 8, p. 1257-1265, 2016.

TOBOLA, F.; WILTSCHI, B. One, two, many: strategies to alter the number of carbohydrate binding sites of lectins. **Biotechnology Advances**, p. 108020, 2022.

YAU, T. *et al.* Lectins with potential for anti-cancer therapy. **Molecules**, v. 20, n. 3, p. 3791-3810, 2015.

CAPÍTULO 5

ENZIMAS FIBRINOLÍTICAS MICROBIANAS COMO ABORDAGEM PROMISSORA PARA DISTÚRBIOS TROMBOEMBÓLICOS

Kethylen Barbara Barbosa Cardoso¹

Maria Clara do Nascimento²

Celso Lucas Gomes da Silva³

Diva Maria Izabel de Oliveira Silva Melo⁴

Kétura Rhammá Cavalcante Ferreira⁵

Juanize Matias da Silva Batista⁶

Thiago Pajeú Nascimento⁷

Ana Lúcia Figueiredo Porto⁸

DOI: 10.46898/rfb.9786558895886.5

1 Centro de Biociências - CB, Universidade Federal de Pernambuco

2 Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal - Universidade Federal Rural de Pernambuco

3 Centro de Biociências - CB, Universidade Federal de Pernambuco

4 Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal - Universidade Federal Rural de Pernambuco

5 Centro de Biociências - CB, Universidade Federal de Pernambuco

6 Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal - Universidade Federal Rural de Pernambuco

7 Campus Professora Cinobelina Elvas - Universidade Federal do Piauí.

8 Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal - Universidade Federal Rural de Pernambuco

RESUMO

As doenças cardiovasculares são um sério problema de saúde global, causando inúmeros óbitos a cada ano. A trombose é uma complicação grave dessas doenças, levando a acidentes vasculares cerebrais (AVC) e infartos do miocárdio. Os tratamentos atuais, como anticoagulantes, são caros e podem apresentar efeitos colaterais. Assim, as proteases fibrinolíticas de origem microbiana surgem como uma promissora inovação terapêutica. O presente capítulo apresenta uma abordagem atualizada obtida a partir de pesquisa conduzida em bases de dados científicas. As proteases fibrinolíticas de origem microbiana têm sido identificadas como uma alternativa terapêutica promissora para o tratamento da trombose. Elas têm mostrado alta eficácia na dissolução de coágulos sanguíneos e menor risco de efeitos colaterais. Além disso, sua produção por microrganismos permite a obtenção em larga escala e o uso de resíduos agroindustriais como substrato, tornando o processo mais econômico e ambientalmente sustentável.

Palavras-chave: Doenças cardiovasculares; Trombose; Proteases fibrinolíticas; Microrganismos; Tratamento terapêutico.

1. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares representam um grupo significativo de problemas de saúde que afetam o coração e os vasos sanguíneos, sendo responsáveis por muitos óbitos em todo o mundo. Entre as complicações mais graves associadas a essas condições está a trombose, caracterizada pela formação de coágulos sanguíneos em vasos sanguíneos, que podem resultar em acidentes vasculares cerebrais (AVC) e infartos do miocárdio (BENJAMIN *et al.*, 2018).

Atualmente, existem diversos tratamentos disponíveis para enfrentar a trombose, incluindo anticoagulantes, drogas antiplaquetárias, agentes fibrinolíticos e procedimentos cirúrgicos. No entanto, o valor desses medicamentos pode ser muito alto, segundo Denardin, Borba & Mendes (2021), o custo do tratamento para tromboembolismo venoso usando anticoagulantes de via oral por 90 dias pode chegar até US\$249,00 ou aproximadamente R\$1.300,00. O desenvolvimento de novos tratamentos e terapias mais eficazes é de suma importância, buscando maior qualidade de vida aos pacientes e ampliar o acesso a medicação (ADIVITIYA & KHASA, 2017).

Neste contexto, as proteases de origem microbianas surgem como uma inovação terapêutica promissora para o tratamento da trombose. Essas enzimas, produzidas por microrganismos como bactérias, microalgas e fungos filamentosos, têm mostrado grande potencial para dissolver coágulos sanguíneos de forma eficaz e segura (KUMAR *et al.*, 2019). Embora já existam proteases fibrinolíticas sintéticas ou de origem animal disponíveis no mercado, a busca por alternativas mais específicas, seguras e acessíveis continua a crescer. Uma das fontes promissoras dessas enzimas são os microrganismos, que têm se destacado pela produção de proteases fibrinolíticas de alta estabilidade térmica e de pH, além de maior eficácia e menor risco de efeitos colaterais. A utilização dessas proteases produzidas por microrganismos oferece benefícios econômicos e sustentáveis uma vez que são facilmente produzidos em larga escala e podem utilizar resíduos agroindustriais como substrato, além de evitar riscos de contaminação por agentes patogênicos (CHILAKAMARRY *et al.*, 2021) A contínua investigação nesta área pode levar a avanços importantes na medicina cardiovascular, oferecendo novas esperanças para a prevenção e tratamento de distúrbios tromboembólicos (BAJAJ *et al.*, 2014). Desta forma, este capítulo aborda os mecanismos hemostáticos

da circulação sanguínea e os problemas que podem atrapalhar esses mecanismos, bem como algumas das terapias emergentes que usam metabólitos de microrganismos para este fim.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1. Cascata de coagulação

A cascata de coagulação é um mecanismo importante na hemostasia, e diversos transtornos são derivados de dificuldades em seu processo. A coagulação é dividida na formação de fibrina, função plaquetária, fibrinólise e anticoagulantes naturais. O processo de formação de fibrina na cascata de coagulação consiste em uma série de reações enzimáticas projetadas para amplificar o efeito do trauma inicial na formação de um tampão. Durante a lesão vascular, o sistema de coagulação é ativado e resulta na conversão do fibrinogênio em fibrina que é insolúvel e forma uma rede tridimensional que estabiliza o coágulo sanguíneo, essa ação é mediada pela Trombina (TANAKA & DAVIE, 2008; MOSESSON, 2005).

Em contrapartida, a fibrinólise é um processo que degrada o coágulo sanguíneo para permitir a recuperação do fluxo sanguíneo normal. A fibrinólise é mediada pela enzima plasmina, que é gerada a partir do precursor inativo plasminogênio pela ativação pelo ativador de plasminogênio tecidual (t-PA) (DELOUGHERY, 2019).

Ademais, existem vários anticoagulantes naturais no organismo humano que ajudam a regular a cascata de coagulação e prevenir a formação de coágulos sanguíneos indesejados ou o desenvolvimento de problemas mais graves, como a Antitrombina III (AT III), que inibe a ação da trombina, Proteína C e Proteína S, que inativam os fatores V e VIII, diminuindo a formação de trombina, Inibidor da

via do contato que inibe a ativação do fator XII e Heparina que atua como um anticoagulante por meio da inibição direta da trombina e do fator Xa (BLOMBÄCK & ANTOVIC, 2010).

Uma vez que é um evento complexo e dependente de várias etapas e fatores, diversos problemas podem surgir na cascata de coagulação, resultando em distúrbios hemorrágicos e trombóticos. A compreensão desses processos é fundamental para o desenvolvimento de novas terapias para tratamento desses distúrbios.

2.2. Doenças Cardiovasculares e Trombose

As doenças cardiovasculares são um grupo de condições que afetam o coração e os vasos sanguíneos. Elas incluem aterosclerose, hipertensão arterial, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca e arritmias cardíacas. Essas doenças podem ser causadas por vários fatores, incluindo estilo de vida, como dieta pouco saudável, falta de exercício físico, tabagismo e estresse crônico. São um fator importante de saúde pública tanto no Brasil quanto no mundo, e dados epidemiológicos apontam que elas são a principal causa de morte em diversos países, incluindo o Brasil. Nos Estados Unidos da América, as doenças cardiovasculares também apresentam um índice significativo de óbitos, sendo que a cada três mortes, uma é causada por problemas cardiovasculares (BENJAMIN *et al.*, 2018).

No Brasil, registros do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde indicam que em 2021 foram registrados 382.507 óbitos atribuídos a doenças cardiovasculares, sendo dessas 74.770 de pessoas acima dos 60 anos (DATASUS, 2021). A Organização Mundial de Saúde (OMS) prevê que no ano de 2030 ocorrerão cerca de 22,2 milhões de mortes no mundo por causas associadas a essas doenças (OMS, 2016), tendo em vista que esses dados estão sempre

aumentando. Segundo Oliveira *et al.* (2021), a prevalência de doenças cardiovasculares no Brasil aumentou cerca de 24% de 1990 até 2019, os mesmos autores reforçam que doenças cardiovasculares são responsáveis por quase um terço das mortes no Brasil e afeta desproporcionalmente o estrato mais vulnerável da população, que tem grande dificuldade no acesso a cuidados de saúde de alta qualidade.

Uma das complicações mais graves das doenças cardiovasculares é a trombose, que é a formação de um coágulo de sangue em um vaso sanguíneo. Se trata de uma condição médica na qual um coágulo de sangue se forma dentro de uma veia ou artéria. O coágulo de sangue pode obstruir o fluxo de sangue e interromper o suprimento de oxigênio para o tecido circundante, o que pode levar a danos graves ou até mesmo a morte. A trombose pode ocorrer em qualquer parte do corpo, mas quando afeta o coração ou os vasos sanguíneos, pode levar a um infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral (AVC) ou embolia pulmonar (WEYAND, SHAVI T & GINSBURG, 2023).

2.3. Biofármacos no Tratamento de Trombose

A trombose é uma condição médica que pode levar a graves consequências, como acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio. Existem diversos tipos de tratamentos disponíveis para tratar a trombose, dependendo da gravidade da condição e da saúde geral do paciente, incluindo anticoagulantes, drogas antiplaquetárias, agentes fibrinolíticos e procedimentos cirúrgicos (SHI & DOWELL, 2017).

Um dos tratamentos mais comuns é o uso de antiagregantes plaquetários, como o ácido acetilsalicílico (Figura 1), que funciona impedindo que as plaquetas se aglomerem e formem coágulos de sangue, o que reduz o risco de trombose. No entanto, os antiagregantes plaquetários podem ter efeitos colaterais, como dor abdominal e

úlceras no estômago, além disso. Outra opção de tratamento para a trombose é a trombólise, que envolve o uso de medicamentos para dissolver coágulos de sangue. Esse tipo de tratamento é geralmente utilizado em casos graves de trombose, como trombose venosa profunda ou trombose pulmonar. A trombólise é eficaz, mas também pode ter efeitos colaterais, como sangramento excessivo (SHI & DOWELL, 2017).

Figura 1. Algumas drogas utilizadas como tratamento da trombose.



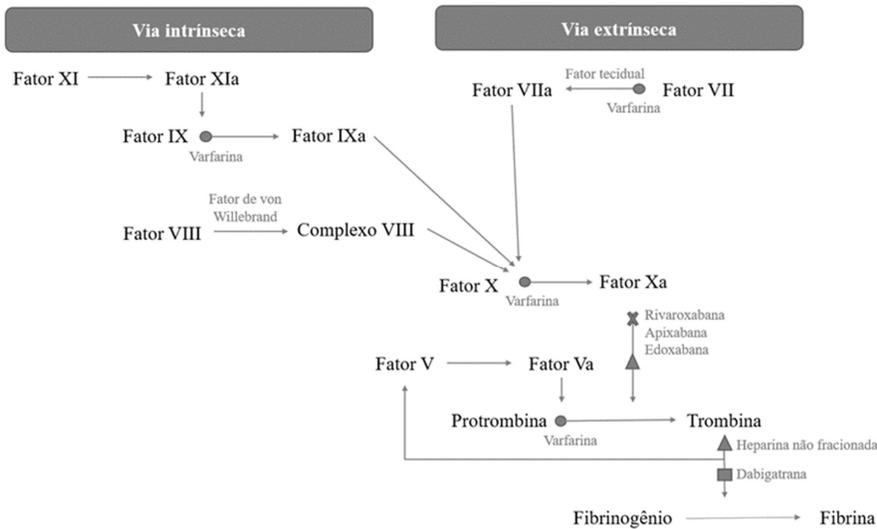
Fonte: autores (2023).

Em casos graves, pode ser necessário recorrer à cirurgia para tratar a trombose. A cirurgia é geralmente utilizada em casos em que o coágulo de sangue é grande ou em que a trombose é causada por uma anomalia física. Embora a cirurgia possa ser eficaz, ela também pode ser invasiva e pode ter um tempo de recuperação prolongado, por tanto o uso de agente anti-trombolíticos são mais indicados, especialmente em casos mais complexos, como trombose arterial infantil (RIZZI & ALBISETTI, 2018).

Rotineiramente, o tratamento da trombose pode ser feito por meio de biofármacos com funções de antagonistas do receptor da trombina (como bivalirudina), antagonistas da vitamina K (varfarina e a acenocumarol), antagonistas do fator Xa (rivaroxabana, apixabana

e edoxabana), heparina e ácido acetilsalicílico funcionando como antiagregante plaquetário (Figura 1) (INTAGLIATA, CALDWELL & TRIPODI, 2019). Um esquema dos pontos de ações dos fármacos mencionados pode ser observado na Figura 2.

Figura 2. Cascata de coagulação com os locais de ação de fármacos anticoagulantes.



Fonte: autores (2023).

A busca por novos fármacos no desenvolvimento de tratamentos para a trombose tem sido uma área de grande interesse e investimento na indústria farmacêutica e na comunidade científica. Pesquisadores estão buscando identificar alvos específicos envolvidos no processo de formação de coágulos sanguíneos, como proteínas e enzimas, para desenvolver medicamentos que atuem de forma mais direcionada e eficaz na prevenção e dissolução dos coágulos (CHANDRAMOHAN *et al.*, 2019). A introdução de enzimas fibrinolíticas como novos fármacos para o tratamento da trombose é uma abordagem promissora e tem sido estudada em pesquisas científicas. Essas enzimas podem ser utilizadas para recanalizar rapidamente um vaso sanguíneo obstruído por um trombo, restaurando o fluxo

sanguíneo normal e prevenindo complicações sérias, como o infarto do miocárdio e o acidente vascular cerebral (KUMAR & SABU, 2019).

É importante ressaltar que o tratamento da trombose é individualizado, e as decisões terapêuticas devem ser tomadas por um médico com base na avaliação clínica completa do paciente. O tratamento adequado e precoce é fundamental para prevenir complicações graves (LUTSEY, 2023).

2.4. Proteases Fibrinolíticas Microbianas na Inovação Terapêutica Para A Trombose

Enzima fibrinolítica vem oferecendo uma opção mais segura que medicamentos disponíveis no mercado, com menos efeitos colaterais e menores risco de sangramento excessivo (ALTAF, WU & KASIM, 2021). Tais enzimas atuam como ativadores do plasminogênio tecidual (tPA) ou ativadores do plasminogênio (PA) podendo ser amplamente utilizadas na terapia trombolítica (BAJAJ *et al.*, 2014). Elas são classificadas em primeira geração (onde possuem menos especificidade pela fibrina e mais predisposição a complicações por sangramento durante o tratamento), segunda geração (com maior especificidade a fibrina e menor possibilidade de sangramento) e terceira geração (com seletividade a fibrina, meia vida maior possibilitando tratamento com dose única e tempo de depuração renal prolongado).

As enzimas produzidas por microrganismos têm uma série de benefícios importantes em diversas áreas, incluindo aplicações na saúde. Dentre os principais benefícios, estão: produção econômica (microrganismos podem ser cultivados em grandes quantidades e de maneira econômica), alta atividade e especificidade (algumas enzimas produzidas por microrganismos possuem uma atividade catalítica muito alta, o que significa que elas podem acelerar reações químicas em larga escala) e versatilidade (microrganismos podem ser modificados

geneticamente para produzir enzimas específicas ou aprimoradas para atender a necessidades específicas de aplicação) (FASIM, MORE & MORE, 2021).

Algumas enzimas produzidas por microrganismos têm aplicações terapêuticas, que podem ser usadas para dissolver coágulos sanguíneos indesejados em pacientes com trombose. Diversos microrganismos são capazes de produzir enzimas fibrinolíticas, tais como estreptoquinase, que pode ser produzida, por exemplo, por *Streptococcus hemolyticus* (BANERJEE *et al.*, 2004) que age como ativador de plasminogênio de primeira geração e apresenta vantagens devido ao seu baixo custo em comparação com outros ativadores de plasminogênio de segunda e terceira geração (ADIVITIYA, 2017).

Semelhantemente, a Nattoquinase, enzima fibrinolítica extraída e purificada de uma soja fermentada japonesa por *Bacillus subtilis* var. natto (WENG *et al.*, 2017), Bafibrinase, produzida por *Bacillus sp.* (MUKHERJEE *et al.*, 2012), Estafiloquinase (SAK, EC 3.4.99.22), um agente fibrinolítico de terceira geração produzido por *Staphylococcus aureus* sendo liberado extracelular, facilitando sua recuperação (ALZHRANI & EL-SHENAWY, 2020). Além de outras enzimas fibrinolíticas como a alteplase, que demonstrou ser mais rápida e eficaz que a estreptoquinase (WANG *et al.*, 2023), a tenecteplase que possui maior afinidade pelas fibrinas e maior resistência à inativação, possibilitando tratamentos de dose única (KATHIRVEL *et al.*, 2018), assim como a reteplase que possui meia-vida maior que as outras opções disponíveis (NISHANTH *et al.*, 2019). Além disso, a uroquinase tem uma especificidade mais elevada para a fibrina do que a estreptoquinase, uma vez que a uroquinase atua na conversão do plasminogênio em plasmina, mas também se liga diretamente à fibrina, o que aumenta sua seletividade e diminui a probabilidade de efeitos colaterais. Por outro lado, a estreptoquinase não possui essa

afinidade pela fibrina, o que pode resultar em uma atividade fibrinolítica mais ampla, entretanto, maior risco de sangramento (WANG *et al.*, 2023). Desta forma, há necessidade de se desenvolvimento de proteases mais específicas, com menor risco de efeitos colaterais e que sejam mais acessíveis economicamente, ampliando as opções no mercado e conseqüentemente, a acessibilidade (NASCIMENTO *et al.*, 2020).

Dentre os fungos filamentosos, o *Mucor subitillissimus* tem se destacado como um produtor promissor de proteases fibrinolíticas. Estudos têm mostrado que as proteases produzidas por este fungo são capazes de dissolver coágulos sanguíneos de forma eficaz, além de possuírem outras propriedades interessantes, como estabilidade térmica e de pH (NASCIMENTO *et al.*, 2020). Já entre as bactérias, podemos citar *Bacillus cereus* e *Bacillus subtili* como potenciais produtoras de enzima fibrinolítica (SYAHBANU *et al.*, 2020). E entre as microalgas, *Chlorella vulgaris* desponta como fonte promissora (COSTA E SILVA, *et al.* 2018).

3. CONCLUSÃO

As doenças cardiovasculares representam um grave problema de saúde em nível mundial, sendo responsáveis por um grande número de óbitos a cada ano. Atualmente, o tratamento da trombose inclui diversas opções, como anticoagulantes, drogas antiplaquetárias e procedimentos cirúrgicos, porém, essas terapias podem ser onerosas e apresentar efeitos colaterais indesejados. Diante desse cenário, as proteases fibrinolíticas de origem microbiana surgem como uma inovação terapêutica promissora para o tratamento da trombose. Essas enzimas têm mostrado grande potencial para dissolver coágulos sanguíneos de forma eficaz e segura, oferecendo benefícios econômicos e sustentáveis. A produção dessas enzimas por microrganismos

permite sua obtenção em larga escala e o uso de resíduos agroindustriais como substrato, tornando o processo mais acessível e ambientalmente amigável. Sendo assim, a utilização de proteases fibrinolíticas microbianas como tratamento da trombose pode representar uma importante alternativa terapêutica, contribuindo para a melhoria da saúde cardiovascular e o bem-estar da população em geral.

4. REFERÊNCIAS

ADIVITIYA, & KHASA, Y. P. The evolution of recombinant thrombolytics: Current status and future directions. **Bioengineered**, 8(4), 331-358. 2017. doi: 10.1080/21655979.2016.1229718. PMID: 27696935. PMCID: PMC5553328.

ALTAF, F., WU, S., & KASIM., V Role of Fibrinolytic Enzymes in Anti-Thrombosis Therapy. **Frontiers in Molecular Biosciences**, 8, 680397. 2021. doi: 10.3389/fmolb.2021.680397.

ALZHRANI, N. H., & EL-SHENAWY, F. S. Production and characterization of staphylokinase enzyme from *Staphylococcus aureus* ASIA4. **Archives of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, 2020.

BAJAJ, B. K., SINGH, S., KHULLAR, M., SINGH, K., & BHARDWAJ, S. Optimization of fibrinolytic protease production from *Bacillus subtilis* I-2 using agro-residues. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, 57(5), Sep-Oct. 2014. doi: 10.1590/S1516-8913201402132.

BENJAMIN, E. J., VIRANI, S. S., CALLAWAY, C. W., CHAMBERLAIN, A. M., CHANG, A. R., CHENG, S., ... MUNTNER, P. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. **Circulation**, 137(12), e67-e492. 2018. doi: 10.1161/CIR.0000000000000558. Epub 2018 Jan 31.

BLOMBÄCK, M., & ANTOVIC, J. P. (Eds.). **Essential Guide to Blood-Coagulation** (1st ed.). **Wiley-Blackwell**. 2010.

CHANDRAMOHAN, M. *et al.* Production, characterization and optimization of fibrinolytic protease from *Bacillus pseudomycooides* strain MA02 isolated from poultry slaughter house soils. **Biocatalysis and Agricultural Biotechnology**, v. 22, p. 101371, 2019.

CHILAKAMARR, C. R., SAKINAH, A. M. M., ZULARISAM, A. W., Advances in solid-state fermentation for bioconversion of agricultural wastes to value-added products: Opportunities and challenges. **Biore-source Technology (Elsevier)**-Vol. 343, pp 126065. 2021.

DATASUS. Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS). Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

DELoughery, Thomas G. (Ed.). **Hemostasis and Thrombosis. Basic of Coagulation**. 1-9. 2019.

DENARDINI, I. C., BORBA, H. H., MENDESI, A. M. Oral anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism and non-valvular atrial fibrillation: a cost analysis **Rev Bras Farm Hosp Serv Saude**.;12(1):0592. 2021.

FASIM, A.; MORE, V. S.; MORE, S. S. Large-scale production of enzymes for biotechnology uses. **Current opinion in biotechnology**, v. 69, p. 68-76, 2021.

INTAGLIATA, N. M., CALDWELL, S. H., & TRIPODI, A. Diagnosis, Development, and Treatment of Portal Vein Thrombosis in Patients With and Without Cirrhosis. **Gastroenterology**, 156(6), 1582-1599.e1. 2019. doi: 10.1053/j.gastro.2019.01.265. PMID: 30771355.

KATHIRVEL, D. *et al.*, Tenecteplase versus streptokinase thrombolytic therapy in patients with mitral prosthetic valve thrombosis. **Indian Heart Journal**, 70(4), 506-510. 2018. doi: 10.1016/j.ihj.2017.10.014.

KUMAR, S. S.; SABU, A. Fibrinolytic enzymes for thrombolytic therapy. **Therapeutic enzymes: function and clinical implications**, p. 345-381, 2019.

LINARDI, A. & SILVA, T. A. R. Fármacos que afetam as funções renais e cardiovasculares. *In: LINARDI et al. Farmacologia Essencial*. 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, cap. 8, p. 269- 271. 2016.

LUTSEY, PL, Zakai NA. Epidemiologyandpreventionofvenousthromboembolism. *Nat RevCardiol*. 2023 Apr;20(4):248-262. doi: 10.1038/s41569-022-00787-6. Epub 2022 Oct 18. PMID: 36258120; PMCID: PMC9579604.

MOSESSON, M. W. **Fibrinogenandfibrinstructureandfunctions**. 2005. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01365.x.

MUKHERJEE, A. K., RAI, S. K., THAKUR, R., CHATTOPADHYAY, P., & KAR, S. K. Bafibrinase: A non-toxic, non-hemorrhagic, direct-actingfibrinolyticserine protease fromBacillus sp. strain AS-S20-I exhibits in vivo anticoagulantactivityandthrombolyticpotency. *Biochimie*, 94(6), 1300-1308. 2012. doi: 10.1016/j.biochi.2012.02.027.

NASCIMENTO, T. P. *et al.*, Protease fromMucorsubtilissimus UCP 1262: Evaluationofseveralspecific protease activitiesandpurificationof a fibrinolyticenzyme. *Anais da Academia Brasileira de Ciências | AnnalsoftheBrazilianAcademyofSciences*, 92(4), e20200882. 2020. doi: 10.1590/0001-3765202020200882.

NISHANTH, K. R. *et al.*,Thrombolysiswithreteplase in acute pulmonaryembolism. *Indian Heart Journal*, 71(6), 464-467. 2019. doi: 10.1016/j.ihj.2019.09.011.

OLIVEIRA, G. M. M. & MESQUISA, C. T., Preface. **International Journalof Cardiovascular Sciences** V. 34 N. 4. 2021 DOI: 10.36660/ijcs.20210185.

OMS. Organização Mundial da Saúde (OMS). **Relatório Mundial da Saúde 2019: Cobertura Universal de Saúde**. Genebra, 2019.

RIZZI, M., GOLDENBERG, N., BONDUEL, M., REVEL-VILK, S., AMANKWAH, E., & ALBISETTI, M. Catheter-Related Arterial

Thrombosis in Neonates and Children: A Systematic Review. **Thrombosis and Haemostasis**, 118(6), 1058-1066. 2018. doi: 10.1055/s-0038-1642635. PMID: 29695022.

SARTIM, M. C. Isolamento, caracterização bioquímica e funcional in vitro e in vivo de uma metaloprotease isolada da peçonha de *Bothrops moojenii* envolvida no processo de ativação de fatores da cascata de coagulação. 2014. 54 f. Tese (Doutorado em Ciências). **Universidade de São Paulo**, Ribeirão Preto.

SHI, W., & DOWELL, J. D. Etiology and treatment of acute inferior vena cava thrombosis. **Thrombosis Research**, 149, 9-16. 2017. doi: 10.1016/j.thromres.2016.07.010. PMID: 27865097.

SYAHBANU, F. *et al.*, Fibrinolytic bacteria of Indonesian fermented soybean: preliminary study on enzyme activity and protein profile. **Food Science and Technology International (Sociedade Brasileira de Ciência e Tecnologia de Alimentos)**-Vol. 40, pp 458-465. 2020.

TANAKA, K., & DAVIE, E. W. (Eds.). **Recent Advances in Thrombosis and Hemostasis**. 2010.

WANG, Y. *et al.*, Tenecteplase versus alteplase in acute ischaemic cerebrovascular events (TRACE-2): a phase 3, multicentre, open-label, randomised controlled, non-inferiority trial. **The Lancet**, 401(10377), 645-654. 2023. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02600-9.

WEYAND, A. C., SHAVIT, J. A., GINSBURG, G., Disorders of Hemostasis and Thrombosis. **Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics and Genomics (Seventh Edition)** P. 173-211. 2023.

WENG, S. F., REPS, J., KAI, J., GARIBALDI, J. M., & QURESHI, N. Can machine-learning improve cardiovascular risk prediction using routine clinical data. **PLoS One**, 12(4), e0174944. 2017. doi: 10.1371/journal.pone.0174944. PMID: 28376093. PMCID: PMC5380334.

ÍNDICE REMISSIVO

B

Bactérias 15, 17, 18, 21, 22, 31, 37,
50, 51, 58, 59, 60, 61, 62, 71,
75, 79, 81, 82, 91, 99

C

Células 16, 19, 29, 32, 33, 34, 36,
37, 42, 50, 55, 59, 62, 71, 73,
74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81

Cicatrização 28, 29, 30, 32, 34, 35,
36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 44

D

Desenvolvimento 30, 51, 72, 92

Doenças 16, 20, 29, 50, 51, 52, 56,
57, 58, 61, 62, 70, 78, 83, 90,
93, 94, 99

F

Fungos 14, 15, 17, 18, 19, 21, 22,
31, 37, 38, 50, 51, 56, 57, 58,
62, 71, 77, 81, 82, 91, 99

L

Lectinas 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76,
77, 78, 79, 80, 81, 82, 83

M

Microrganismos 14, 15, 16, 17,
18, 19, 20, 21, 22, 23, 28, 29,
30, 31, 32, 37, 40, 41, 45, 50,
51, 52, 55, 56, 58, 61, 62, 71,
75, 81, 90, 91, 92, 97, 98, 100

T

Tratamento 28, 30, 31, 32, 37, 38,
40, 51, 52, 56, 59, 60, 61, 75,
76, 90, 91, 93, 95, 96, 97, 99,
100

Biotecnologia microbiana e suas aplicações na saúde

A Biotecnologia Microbiana oferece soluções para desafios complexos no campo da preservação ambiental. Com entusiasmo, apresentamos o livro “Biotecnologia Microbiana: E Suas Aplicações no Meio Ambiente,” uma obra que mergulha profundamente no mundo dos microrganismos e revela o impacto transformador que eles têm em nosso planeta.

Este livro representa uma jornada emocionante pelo reino microbiano, explorando as inúmeras maneiras pelas quais os microrganismos podem ser utilizados para melhorar nossa qualidade de vida e proteger o ambiente que nos cerca. Uma parte significativa do livro é dedicada a explorar como os microrganismos podem ser usados para mitigar problemas ambientais urgentes, incluindo a biorremediação de poluentes e a promoção da agricultura sustentável. A obra é resultado da colaboração de especialistas e pesquisadores renomados que compartilham suas perspectivas e experiências, tornando-a uma fonte confiável e abrangente de conhecimento.

RFB Editora
CNPJ: 39.242.488/0001-07
Home Page: www.rfbeditora.com
Email: adm@rfbeditora.com
Telefone: 91988857730

