

O USO DA BIOTECNOLOGIA NA PRODUÇÃO DE ANTIBIÓTICOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

THE USE OF BIOTECHNOLOGY IN ANTIBIOTIC PRODUCTION: AN INTEGRATIVE REVIEW

Raimundo Orlando da Silva Júnior¹
Diego Igor Alves Fernandes de Araújo²
Lívia Paloma Gomes Leite³
Emmanuel Ferreira Sampaio⁴
Umberto Pereira Souza Júnior⁵
Fernanda Maine Alves Vieira⁶
Kaio Aragão Sales⁷
Mysrayn Yargo de Freitas Araújo Reis⁸

RESUMO: Antibióticos são substâncias produzidas por microrganismos que inibem o crescimento de bactérias, causando sua destruição, podem ser produzidos de forma natural sintética ou semi-sintética. Os antibióticos naturais são aqueles excretados pelos fungos e bactérias, junto a outros compostos durante a fermentação. Para sua obtenção de forma pura, é necessário a recuperação do produto de interesse ao final do processo. O objetivo do estudo consiste nos processos biotecnológicos que pode utilizar para produzir antibióticos eficazes. Trata-se de uma revisão de literatura integrativa, com busca por materiais que correspondessem ao período de 2013 a 2022, o estudo foi construído nas bases do SciELO, PubMed e Google Acadêmico. Os descritores utilizados foram: antibiótico, biotecnologia, processo fermentativo e bactérias patogênicas. As indústrias farmacêuticas têm buscado constante desenvolvimento de técnicas relacionadas à biotecnologia para obtenção de antibióticos seguros. Portanto, foi possível identificar algumas técnicas utilizadas para produção, trazendo melhoria e qualidade de vida ao ser humano.

3114

Palavras-chave: Antibiótico. Biotecnologia. Processo Fermentativo. Bactérias Patogênicas.

¹Graduação em Farmácia - Faculdade São Francisco da Paraíba - FASP.

²Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos - Universidade Federal da Paraíba - UFPB, Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-8032-6240>.

³Graduação em Farmácia - Faculdade São Francisco da Paraíba - FASP, Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-1761-4749>.

⁴Graduando em Farmácia - Centro Universitário de Patos - UNIFIP.

⁵Doutorado em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos - Universidade Federal Rural de Pernambuco - UFRPE, Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-0596-8689>.

⁶Graduanda em Farmácia - Faculdade São Francisco da Paraíba - FASP.

⁷Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos - Universidade Federal da Paraíba - UFPB, Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-5743-0106>.

⁸Mestrado em Ciências Farmacêuticas - Universidade Estadual da Paraíba - UEPB, Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-3919-985X>.

ABSTRACT: Antibiotics are substances produced by microorganisms that inhibit the growth of bacteria, causing their destruction, and can be produced naturally, synthetically, or semi-synthetically. Natural antibiotics are those excreted by fungi and bacteria, along with other compounds during fermentation. To obtain them in pure form, it is necessary to recover the product of interest at the end of the process. The objective of the study consists of the biotechnological processes that can be used to produce effective antibiotics. This is an integrative literature review, with a search for materials that corresponded to the period from 2013 to 2022, the study was built on the bases of SciElo, PubMed and Google Academic. The descriptors used were antibiotic, biotechnology, fermentative process and pathogenic bacteria. The pharmaceutical industries have sought constant development of techniques related to biotechnology to obtain safe antibiotics. Therefore, it was possible to identify some techniques used for production, bringing improvement and quality of life to the human being.

Keywords: Antibiotic. Biotechnology. Fermentative Process. Pathogenic Bacteria.

1 INTRODUÇÃO

As bactérias são as menores formas de vida na terra e, juntamente com outros micróbios, compõem a maior matéria viva do planeta e ajudam a sustentar outros organismos por meio de processos químicos (DELLAGI *et al.*, 2020).

Antibióticos são substâncias produzidas que inibem o crescimento de bactérias, causando sua destruição. Eles podem ser produzidos por processos de síntese química ou por culturas microbianas posteriormente modificadas quimicamente. O objetivo do tratamento medicamentoso com antibióticos é controlar e reduzir os patógenos para que o sistema imunológico possa eliminá-los completamente (RODRIGUES, 2013).

A biotecnologia existiu de diferentes formas ao longo da história humana, mas sua evolução passou por diversos momentos até o seu atual estágio de desenvolvimento. Desde então, as pessoas perceberam os muitos benefícios que a biotecnologia traz em diferentes campos (DE SOUZA COSTA; EDERSON *et al.* 2020). Ela é uma ferramenta poderosa que pode substituir um grande número de processos utilizados hoje e em um futuro próximo e criar soluções inovadoras para diversos problemas (DE MEIRA GUSMÃO *et al.*, 2017).

O DNA provou ser um dos ramos mais promissores da biotecnologia no momento. Há também visões sobre a melhoria da qualidade de vida humana e temas controversos para todos refletirem como alimentos biológicos e geneticamente modificados (DE SOUZA COSTA; EDERSON *et al.*, 2020).

As tendências nos avanços da biotecnologia incluem o desenvolvimento de novos bioterapêuticos, a integração de novas plataformas de plantas com a produção de

medicamentos, a descoberta de novos medicamentos baseados na metagenômica de comunidades microbianas marinhas e a expansão da nanobiotecnologia, proporcionando melhor resolver os problemas de saúde, alimentação, energia, materiais e meio ambiente (DE MEIRA GUSMÃO *et al.*, 2017).

As técnicas de produção industrial variam de acordo com o antibiótico a ser produzido, e estes têm se mostrado potentes devido às necessidades específicas do meio de crescimento para a produção de cepas utilizadas para sua produção, mas o uso indevido cria as condições para o surgimento de cepas resistentes (PEREIRA; OLIVEIRA *et al.*, 2016).

Portanto, o presente estudo parte da seguinte problemática: Quais processos biotecnológicos pode-se utilizar para produzir antibióticos eficazes? Justificando-se a necessidade e busca por medicamentos seguros e, com menos efeitos colaterais, oferecendo melhorias para uma melhor qualidade de vida do indivíduo.

Diante do exposto, a finalidade e o conhecimento dos processos biotecnológicos para a produção de novas substâncias devem ser alvo de novas pesquisas científicas, buscando constantemente técnicas relacionados a biotecnologia, com o intuito de otimizar a produção dos antibióticos e, trazer benefícios, melhorias e segurança para a população.

3116

2 METODOLOGIA

A revisão bibliográfica é derivada por meio de um conjunto de estudos que já foram concluídos, e que abordam a temática deste trabalho (MARTINS, 2018). A revisão teve por finalidade responder a uma questão da pesquisa, sobre a otimização e melhorias dos processos biotecnológicos para produção de antibióticos.

O estudo foi construído nas bases PMC (PubMed Central), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Google Scholar. Com a finalidade de explicar os resultados obtidos, foram excluídos os que não abordavam a temática, tais como: teses e estudos duplicados. A busca foi delimitada ao período entre 2013 e 2022, levando em consideração publicações mais recentes.

Os descritores utilizados foram, “biotecnologia”, “antibióticos”, “processo fermentativo” para busca combinada foi utilizado o operador booleano “AND”. Do total de 68 artigos identificados nas plataformas, foram selecionados os que atendiam aos critérios de inclusão após a leitura dos resumos, e em seguida uma leitura mais detalhada, após a seleção dos estudos a serem utilizados, 9 artigos foram incluídos na revisão.

A análise dos estudos selecionados foi realizada de forma descritiva, possibilitando observar, contar, descrever e classificar os dados, com o intuito de reunir o conhecimento produzido sobre o tema explorado na revisão. A Figura 1 mostra a ordem de seleção dos estudos após serem localizados nos bancos de dados.

Figura 1: Fluxograma das publicações selecionadas.



3117

3 RESULTADOS

Por meio da análise dos estudos incluídos, os resultados obtidos podem validar o processo biotecnológico para produção de antibióticos, destacando os métodos desenvolvidos para melhorias dos medicamentos. A descrição dos resultados incluiu 9 estudos e foi detalhada na tabela abaixo, listando nome do autor, ano, título e tipo de estudo.

Tabela 1: Artigos selecionados para pesquisa.

AUTOR	ANO	TÍTULO	PERIÓDICO
BRITANNICA ACADEMIC	2016	The Editors of encyclopaedia. "antibiotic".	Encyclopedia Britannica
Yang, Chengming; Hou Jian	2016	Fed-batch fermentation penicillin process fault diagnosis and detection based on support vector machine	ScienceDirect
CARHUAPOMA <i>et</i> <i>al.</i> ,	2020	Resistencia antibiótica de Salmonella sp, Escherichia coli aisladas de alpacas (<i>Vicugna pacus</i>) con y sin diarrea	SciElo
SILBER <i>et al.</i> ,	2016	From discovery to production: Biotechnology of marine fungi for the production of new antibiotics	PubMed
PEREIRA; OLIVEIRA	2016	A produção de antibióticos por processos fermentativos aeróbios	Dialnet
OLIVEIRA; PUPO; VIEIRA	2013	Explorando produtos naturais microbianos nas fronteiras da química e da biologia	SciElo
WU <i>et al.</i> ,	2015	Lindgomycin, an unusual antibiotic polyketide from a marine Fungus of the lindgomycetaceae	PubMed
DEMAIN AL.	2014	Importance of microbial natural products and the need to revitalize their discovery	PubMed
WENZEL <i>et al.</i> ,	2014	Atividade enzimática e antimicrobiana de fungos endofíticos isolados de soja	Google Acadêmico

3118

Fonte: Dados da Pesquisa (2022).

4 DISCUSSÃO

Britannica Academic (2016), descreve que antibióticos são substâncias produzidas por organismos em que um microrganismo é prejudicial a outro. O princípio do uso de antibióticos é que os pacientes recebam tratamento ao qual as bactérias-alvo sejam

suscetíveis, a concentração seja alta e eficaz, mas não cause efeitos colaterais e a infecção pare completamente dentro de um período de tempo.

Nesse contexto, Carhuapoma *et al.* (2020), aborda em sua pesquisa que, o uso de antibióticos aumentou dramaticamente, criando um risco de bactérias resistentes aos medicamentos. Esse fato ocorre porque essas bactérias podem ter sofrido modificações genéticas em seus mecanismos residentes, como a inativação de enzimas, onde 100% das amostras de diarreia foram positivas para *E. coli* e 40,0% foram positivas para *Salmonella*. 20% *E. coli-Salmonella*, e amostras sem diarreia foram 57,0% positivas para *E. coli* e 24,0% positivas para *Salmonella*, 19,0% *E. coli-Salmonella sp.*, *Escherichia coli* e *Salmonella*. Resistência à ampicilina (10,4±0,3), (9,3±0,2); neomicina (11,1±0,2), (11,2±0,1); tetraciclina (8,2±0,1), (9,2±0,3); penicilina (9,1±0,4), (11,1± 0,3); gentamicina (10,1± 0,4), (10,2± 0,3) de amostras de diarreia e amostras de diarreia resistente a gentamicina (10,3± 0,1), (8,2± 0,1); Tetraciclina (9,2±0,4), (8,2±0,4); Ampicilina (11,2±0,1), (9,3±0,2); Penicilina (10,2±0,4), (10,1±0,3).

Sendo assim, a produção de antibióticos por processos de fermentação aeróbica tem se destacado e despertado interesse em nível industrial devido à simplicidade do processo e produção, pois os antibióticos podem ser considerados como moléculas complexas, bons rendimentos de reação e a possibilidade de serem aplicados a produção de vários antibióticos. De acordo com Pereira e Oliveira (2016), dos 8.000 tipos conhecidos de antibióticos microbianos, 123 são produzidos por meio de um processo de fermentação. Durante a fermentação submersa, maiores volumes são produzidos e os microorganismos responsáveis pela produção de antibióticos ficam completamente submersos no meio rico em nutrientes, facilitando assim os rendimentos industriais. Assim, esses fatores permitem que a absorção de nutrientes e a excreção de metabólitos ocorram de forma mais rápida em comparação com outros meios de fermentação, permitindo, que o processo ocorra com mais eficiência e aumentando a produtividade.

Silber *et al.* (2016) descreveu algumas abordagens biotecnológicas no processo produtivo, dentre elas, o processo de fermentação completo com produtores naturais: onde a fermentação em larga escala é obtida pela transferência da cultura em Erlenmeyers para um biorreator, e o processo de produção é controlado, pois parâmetros como aeração/oxigênio dissolvido, dióxido de carbono, pH, temperatura e formação de espuma são fatores que afetam o processo de produção.

Para Wu *et al.* (2015), uma produção sustentável em larga escala, a transferência da produção para um sistema fermentador (reator tanque agitado) é essencial. Portanto, as condições ótimas para a produção de 1 e 2 em frascos Erlenmeyer pela cepa KF970 foram usadas para estabelecer a produção em fermentadores de 10 L. Descobriu-se que o pH baixo era mais adequado para a cepa KF970 produzir metabólitos secundários e, em todos os experimentos subsequentes no STR, o pH foi ajustado para pH 5. Os fungos apresentaram comportamento de crescimento comparável em um sistema fermentador de 10 L com pH e saturação de ar controlados (valor mínimo fixado em 30%), após atingir a fase de crescimento exponencial por 3 dias em cultivo. Tanto o pH baixo quanto os níveis constantes de oxigênio no meio estimulam o crescimento micelial devido à agitação.

Os rendimentos de 1 e 2 ocorreram durante a fase de crescimento exponencial e atingiram o máximo após 7 dias de cultivo. Isso reduz significativamente o tempo de crescimento para produção em comparação com o mínimo de 14 dias necessários para atingir os níveis máximos de produto de ambos os compostos em frascos Erlenmeyer. Após esse período, o fungo continuou a crescer, mas as concentrações de 1 e 2 diminuíram lentamente (meia-vida de 6 dias). Os rendimentos de 1 e 2 aumentaram de 0,2 mg/L em frascos Erlenmeyer para 5,0 mg/L em fermentadores de 10 L considerando o tempo ideal de colheita, como descrito na **tabela 2**.

3120

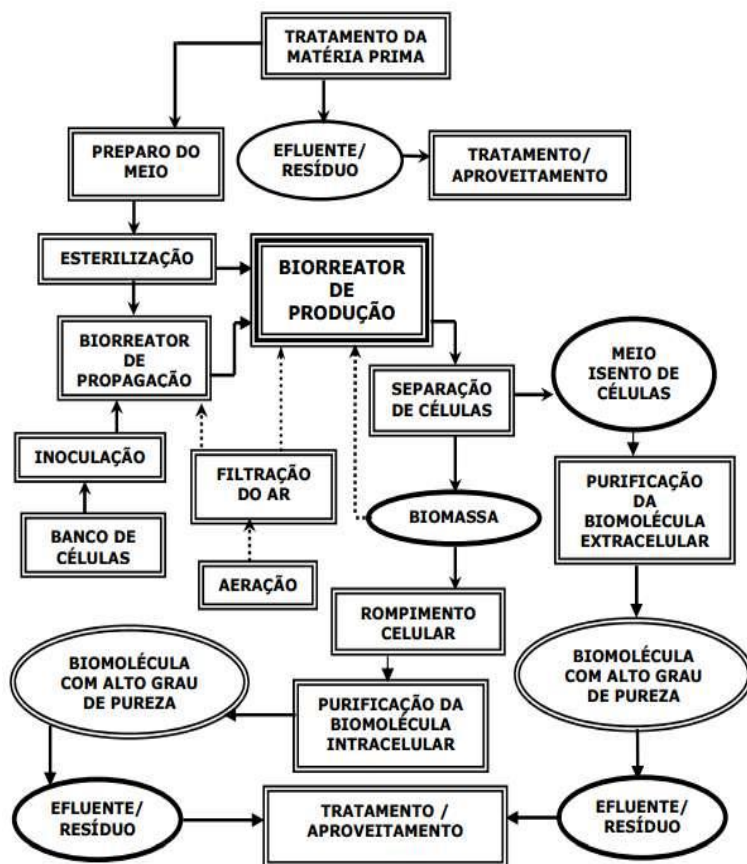
Tabela 2- Perfis de antibióticos dos compostos 1 e 2. Os valores de IC₅₀ são dados em μM.

Teste de tensão	1	2	Controles Positivos
<i>B. subtilis</i>	2,2 (± 0,6)	3,4 (±1.1)	cloranfenicol: 1,45 (± 0,13)
<i>X. campestris</i>	17,8 (±1,6)	14,8 (± 0,7)	cloranfenicol: 2,88 (± 0,9)
<i>S. epidermidis</i>	4,6 (± 0,8)	6,3 (± 0,7)	cloranfenicol: 1,81 (±0,04)
<i>S. aureus</i>	2,7 (±0,56)	2,9 (±1.1)	cloranfenicol: 1,59 (±0,07)
<i>S. aureus</i> (MRSA)	5.1 (±0,2)	3,2 (± 0,4)	cloranfenicol: 2,46 (± 0,004)
<i>C. albicans</i>	5,7 (± 0,9)	8,0 (±1,4)	nistatina: 1,71 (±0,28)
<i>S. tritici</i>	5.1 (± 0,7)	10.0 (± 3,1)	nistatina: 0,76 (± 0,23)
<i>P. acnes</i>	4,7 (± 0,4)	2,8 (± 0,7)	cloranfenicol: 1,01 (± 0,01)
<i>E. coli</i>	>100	>100	cloranfenicol: 373 (± 0,0)
<i>P. aeruginosa</i>	>200	>200	cloranfenicol: 8,86 (±0,36)

Fonte: Wu *et al.*, 2015.

Em geral, os processos biológicos seguem uma série de mecanismos semelhantes aos descritos na Figura 2, onde as modificações necessárias devem ser feitas de acordo com as necessidades de cada bioprocessos dos microrganismos utilizados para realizá-lo (PEREIRA; OLIVEIRA,2016).

Figura 2- Esquema simplificado de um bioprocessos.



Fonte: Pereira e Oliveira, 2016.

Na busca por novos antibióticos, muitos novos produtos são criados por químicos modificando antibióticos naturais, um processo conhecido como "semi-síntese" (DEMAIN, 2014). Como alternativa, Silber *et al.* (2016) utiliza algumas abordagens biotecnológicas: Métodos semi-sintéticos (fermentação para produzir moléculas precursoras ou modificações de biotransformação): Usado quando um processo de fermentação completo não é economicamente viável. A viabilidade e a complexidade da estrutura molecular limitam sua síntese química, principalmente para moléculas com estereoquímica complexa. Na semi-síntese, moléculas precursoras obtidas por meio de processos de fermentação são processadas

por síntese química, ou os produtos sintéticos são modificados por biotransformação (usando enzimas, células ou processos de fermentação).

Produção heteróloga em hospedeiros transgênicos: Técnicas de biologia molecular, como metagenômica ou mineração de genoma, permitem a transfecção de DNA do ambiente para células hospedeiras, possibilitando a produção de certos um produto que não pode ser produzido por cultivo comum e tecnologia incrível. O uso de hospedeiros heterólogos foi aprimorado para produção em escala industrial e é uma ferramenta importante, substituindo o longo processo de otimização das condições de cultivo para linhagens nativas de produção.

Um estudo de Yang e Hou (2016) tentou caracterizar as falhas do processo usando valores de parâmetros previamente otimizados que afetam a eficiência da fermentação. Como o controle das condições ambientais é extremamente importante para que os microrganismos utilizados na produção consigam executar suas vias metabólicas, os autores buscaram formas de detectar possíveis alterações que normalmente ocorrem nos parâmetros otimizados de referência durante a fermentação, a fim de poder controlar essas variáveis. Eles utilizaram um reator batelada com agitação mecânica sob condições de mistura completa, no qual havia um impulsor de pá central fixado na parte superior do reator, mecanismos para aeração e controle de corrente, pH médio e temperatura de reação.

3122

Yang e Hou (2016) iniciaram o processo de fermentação com uma concentração de substrato de 15 g L⁻¹, uma concentração de oxigênio dissolvido de 1,16 g L⁻¹ no meio e uma concentração de biomassa de 0,1 g.L⁻¹, usando uma reação de volume de teste em 100 L. No recipiente, a concentração de dióxido de carbono no meio de cultura é 0,5g.L⁻¹, o valor do pH é 5, a temperatura de fermentação é 298K, o volume de ventilação é 8,6L.h⁻¹, o poder de agitação efetivo é 29,9W, a corrente do substrato é 296K e a taxa de fluxo é 0,0426L.h⁻¹.

Para Wenzel *et al.* (2013) que analisaram tanto a atividade antimicrobiana quanto a produção de enzimas extracelulares de fungos endofíticos isolados da soja. O teste utilizado foi a difusão em discos contra bactérias patogênicas humanas *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella enterica*, *Shigella flexneri* e *Micrococcus luteus*, para identificar a formação de halo de inibição. Nove isolados apresentaram potencial antimicrobiano para pelo menos uma das cinco bactérias que foram testadas, como mostrado na tabela 3.

Tabela 3: Médias dos halos de inibição (cm) produzidos por metabólitos de fungos endofíticos isolados de soja e extraídos em acetato de etila frente a bactérias patogênicas humana

Isolado	<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Salmonella enterica</i>	<i>Shigella flexneri</i>	<i>Micrococcus luteus</i>
	C1 (<i>Botryotrichum</i> sp.)	8,12 ^{a*}	8,50 ^{abc}	7,50 ^a	12,87 ^c
C2 (<i>Aspergillus</i> sp.)	6,87 ^a	7,77 ^{abc}	7,12 ^a	7,37 ^a	10,12 ^{abc}
C4 (não identificado)	6,12 ^a	7,00 ^{ab}	7,25 ^a	10,75 ^{bc}	7,12 ^{ab}
C7 (<i>Nigrospora</i> sp.)	6,62 ^a	7,50 ^{abc}	7,00 ^a	9,12 ^{ab}	7,00 ^{ab}
C8 (<i>Bipolaris</i> sp.)	7,50 ^a	7,87 ^{abc}	8,00 ^a	8,25 ^a	9,75 ^{abc}
C10 (<i>Acrospira</i> sp.)	8,12 ^a	8,12 ^{abc}	7,75 ^a	8,87 ^{ab}	7,00 ^{ab}
C11 (<i>Phomopsis</i> sp.)	7,75 ^a	7,37 ^{ab}	7,00 ^a	10,12 ^{ab}	7,00 ^{ab}
C12 (não identificado)	7,50 ^a	10,75 ^c	6,50 ^a	8,25 ^a	10,37 ^{abc}
C13 (<i>Scopulariopsis</i> sp.)	7,25 ^a	7,75 ^{abc}	7,37 ^a	9,37 ^{ab}	7,25 ^{ab}
C14 (<i>Aspergillus</i> sp.)	7,00 ^a	7,87 ^{abc}	7,25 ^a	9,75 ^{ab}	8,87 ^{abc}
C16 (<i>Aspergillus</i> sp.)	7,25 ^a	8,00 ^{abc}	7,37 ^a	8,50 ^{ab}	7,25 ^{ab}
C17 (<i>Mucor</i> sp.)	7,50 ^a	8,25 ^{abc}	7,50 ^a	7,00 ^a	11,62 ^d
C18 (<i>Alternaria</i> sp.)	7,50 ^a	8,00 ^{abc}	7,62 ^a	8,12 ^a	8,00 ^{abc}
C19 (não identificado)	7,12 ^a	6,87 ^a	7,00 ^a	7,87 ^a	7,12 ^{ab}
C20 (<i>Leptosphaerulina</i> sp.)	7,50 ^a	8,62 ^{abc}	6,50 ^a	7,00 ^a	11,37 ^{ef}
C21 (<i>Phomopsis</i>)	7,25 ^a	10,62 ^{bc}	6,87 ^a	7,00 ^a	10,67 ^{bc}
C22 (<i>Bipolaris</i> sp.)	7,50 ^a	9,00 ^{abc}	7,75 ^a	8,25 ^a	9,87 ^{abc}
C23 (não identificado)	8,12 ^a	10,66 ^{bc}	7,50 ^a	7,00 ^a	11,12 ^{cd}
C24 (<i>Penicillium</i> sp.)	7,25 ^a	8,00 ^{abc}	7,00 ^a	6,62 ^a	8,75 ^{abc}
C26 (<i>Phoma</i> sp.)	7,50 ^a	8,00 ^{abc}	8,12 ^a	7,67 ^a	9,12 ^{abc}
C28 (<i>Trichothecium</i> sp.)	8,12 ^a	8,00 ^{abc}	7,75 ^a	8,00 ^a	7,37 ^{ab}
C29 (<i>Papulaspora</i> sp.)	7,62 ^a	6,87 ^a	7,12 ^a	7,50 ^a	6,50 ^a
C31 (<i>Fusarium</i> sp.)	7,50 ^a	7,75 ^{abc}	7,75 ^a	7,37 ^a	7,00 ^{ab}
Controle	6,12 ^a	7,25 ^a	6,50 ^a	8,62 ^{ab}	7,00 ^{ab}
C.V. (%)	9,67	12,85	10,40	9,09	15,26

* médias representadas com letras diferentes indicam diferença estatística significativa pelo teste de Tukey 5% de probabilidade.

Fonte: Wenzel *et al.*, 2013.

3123

Quando considerada a possibilidade de manipulação a manipulação genética, muito progresso foi feito utilizando ferramentas biotecnológicas, assim como o conhecimento detalhado da genética de organismos modelo como *Escherichia coli*, *Saccharomyces cerevisiae* e *Streptomyces coelicolor*. Com o estabelecimento dessas plataformas, torna-se possível produzir análogos estruturais, modificando os genes que codificam módulos e domínios enzimáticos, possibilitando assim a geração de diversidade molecular. Além disso, a velocidade e o baixo custo associados ao sequenciamento do genoma fornecem um novo impulso para encontrar novos alvos com atividade farmacológica (OLIVEIRA; PUPO; VIEIRA; 2013).

Ainda de acordo com os autores, o *Streptomyces coelicolor* foi o primeiro microrganismo a ser sequenciado, a partir do qual foi possível identificar um número muito maior de etapas biossintéticas codificadas no genoma do que o número de metabólitos conhecidos. Antes que o genoma do *Streptococcus coelicolor* se tornasse público, apenas três antibióticos e um pigmento eram conhecidos.

CONSIDERAÇÕES FINAS

Como foi relatado nos estudos as indústrias farmacêuticas têm buscado constante desenvolvimento de técnicas relacionadas à biotecnologia para obtenção de antibióticos seguros e eficazes, onde no início só podiam ser adquiridos a partir de microrganismos, no entanto a maior parte desses fármacos ainda hoje são obtidos desse método, ao decorrer do trabalho vimos técnicas que podem ser também utilizadas para sua produção.

Antibióticos são drogas altamente eficaz contra infecções, entretanto, o uso excessivo pode criar condições para o surgimento de resistência bacteriana a agentes antibióticos, que vem se tornando um dos principais problemas de saúde pública, uma vez que essas linhagens são difícil de serem combatidas.

A extensa biodiversidade mundial combinada com técnicas citadas neste trabalho sugere que novos compostos antibióticos podem ser descobertos através do estudo de microrganismos ou outros recursos naturais, que busca trazer melhorias ao fármaco e menos efeitos colaterais.

REFERÊNCIAS

BRITANNICA, The Editors of Encyclopaedia. "antibiotic". **Encyclopedia Britannica**, 14 Dec. 2021, <https://www.britannica.com/science/antibiotic>. Accessed 20 June 2022.

CARHUAPOMA, V., VALENCIA, N., HUAMÁN, T., PAUCAR, R., HILARIO, E. e HUERE, JL (2020). Resistência a antibióticos de Salmonella spp, Escherichia coli isolada de alpacas (Vicugna pacus) com e sem diarreia. La Granja: **Revista de Ciências da Vida**. Vol. 31(1):108-117. <http://doi.org/10.17163/lgr.n31.2020.08>. **Revista de Ciências da Vida**, v. 31, n. 1, p. 98-109, 2020.

DELLAGI A, QUILLERE I, HIREL B. Beneficial soil-borne bacteria and fungi: a promising way to improve plant nitrogen acquisition. **J Exp Bot**. 2020 Jul 25;71(15):4469-4479. doi: 10.1093/jxb/eraa112. PMID: 32157312; PMCID: PMC7475097.

DE SOUZA COSTA, Ederson *et al.* POTENCIAIS DA BIOTECNOLOGIA EM POLÍTICAS PÚBLICAS. **Revista Portuguesa de Gestão Contemporânea**, v. 1, n. 02, p. 65-76, 2020.

DEMAIN AL. Importance of microbial natural products and the need to revitalize their discovery. **J Ind Microbiol Biotechnol**. 2014 Feb;41(2):185-201. doi: 10.1007/s10295-013-1325-z. Epub 2013 Aug 30. PMID: 23990168.

DE MEIRA GUSMÃO, Alexandre Oliveira; DA SILVA, Antonio Rodrigues; MEDEIROS, Mauro Osvaldo. A biotecnologia e os avanços da sociedade. **Biodiversidade**, v. 16, n. 1, 2017.

DE SOUZA COSTA, Ederson et al. POTENCIAIS DA BIOTECNOLOGIA EM POLÍTICAS PÚBLICAS. *Revista Portuguesa de Gestão Contemporânea*, v. 1, n. 02, p. 65-76, 2020.

MARTINS, M.F.M. *Estudos de Revisão de Literatura*, Fiocruz, 2018.

OLIVEIRA, Luciana Gonzaga de, PUPO, Mônica Tallarico e VIEIRA, Paulo Cezar. Explorando produtos naturais microbianos nas fronteiras da Química e da Biologia. *Química Nova [online]*. 2013, v. 36, n. 10 [Acessado 21 Novembro 2022] , pp. 1577-1586. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0100-40422013001000015>>. Epub 27 Nov 2013. ISSN 1678-7064. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422013001000015>.

PEREIRA, Erlon Lopes; OLIVEIRA, Ana Flávia Alves. A produção de antibióticos por processos fermentativos aeróbios. *Revista da Universidade Vale do Rio Verde*, v. 14, n. 2, p. 1058-1078, 2016. https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKewiIxfLsbP7AhUuK7kGHV72BlcQFnoECD4QAQ&url=https%3A%2F%2Fdialnet.unirioja.es%2Fdescarga%2Farticulo%2F5762886.pdf&usq=AOvVawoivZt9u5XyRo_gcluoXpex

RODRIGUES, J. P. A. 2013. Estudo comparativo entre antibióticos de origem natural e semissintética da família das penicilinas em bactérias Gram positivo. **Dissertação apresentada ao programa de pós-graduação em Farmácia e Química de Produtos Naturais**. Bragança, SP: Instituto Politécnico de Bragança e à Universidade de Salamanca.

SILBER J, KRAMER A, LABES A, TASDEMIR D. From Discovery to Production: Biotechnology of Marine Fungi for the Production of New Antibiotics. *Mar Drugs*. 2016 Jul 21;14(7):137. doi: 10.3390/md14070137. PMID: 27455283; PMCID: PMC4962027.

3125

WENZEL, J. B., MORESCO, A. A. de A., BOAS, E. V., BURIN, F. A. G., & de SOUZA, R. O. (2013). ATIVIDADE ENZIMÁTICA E ANTIMICROBIANA DE FUNGOS ENDOFÍTICOS ISOLADOS DE SOJA. *Biológicas & Saúde*, 3(9). <https://doi.org/10.25242/8868392013133>.

WU B, WIESE J, LABES A, KRAMER A, SCHMALJOHANN R, IMHOFF JF. Lindgomycin, an Unusual Antibiotic Polyketide from a Marine Fungus of the Lindgomycetaceae. *Mar Drugs*. 2015 Jul 27;13(8):4617-32. doi: 10.3390/md13084617. PMID: 26225984; PMCID: PMC4556996.

YANG, Chengming; HOU, Jian. Fed-batch fermentation penicillin process fault diagnosis and detection based on support vector machine. *Neurocomputing* 117 - 123, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.neucom.2016.01.027>.