
**USO DE NOVAS TECNOLOGIAS NA PROSPECÇÃO DE NOVOS
ANTIBIÓTICOS**
USE OF NEW TECHNOLOGIES IN THE SEARCH FOR NEW ANTIBIOTICS

SANTOS, Jordana Lima Dos¹; SCARPARO, Nathalia Carolline¹; TAKETANI, Natália Franco²;

¹Graduando do Curso de Farmácia – Universidade São Francisco; ²Professor do Curso Farmácia – Universidade São Francisco

lima_jordana@hotmail.com

RESUMO. Atualmente a resistência bacteriana é uma das maiores preocupações globais, estando relacionada principalmente ao uso indiscriminado de antibióticos. O aumento da resistência bacteriana ocasiona aumento nas internações e conseqüentemente maiores gastos hospitalares, sendo um problema de saúde pública. No decorrer dos anos, houve uma redução da descoberta de novas moléculas antimicrobianas o que culminou no surgimento de novas abordagens na bioprospecção, entre elas o uso da metagenômica e inteligência artificial. Portanto, o objetivo deste trabalho é explorar essas inovações que têm sido utilizadas na bioprospecção de novas moléculas antimicrobianas. Através de uma revisão da literatura científica foi possível concluir que o uso da metagenômica para a bioprospecção de novas moléculas antibióticas mostrou-se eficiente e promissora para novas descobertas, levando em consideração riqueza de recursos naturais e a alta biodiversidade brasileira.

Palavras-chave: resistência antimicrobiana, inteligência artificial, metagenômica, antibióticos.

ABSTRACT. Currently, bacterial resistance is one of the biggest global concerns, being mainly related to the indiscriminate use of antibiotics. The increase in bacterial resistance causes an increase in hospitalizations and consequently greater hospital expenses, being a public health problem. Over the years, there has been a reduction in the discovery of new antimicrobial molecules, which culminated in the emergence of new approaches in bioprospecting, including the use of metagenomics and artificial intelligence. Therefore, the objective of this work is to explore these innovations that have been used in the bioprospecting of new antimicrobial molecules. Through a review of the scientific literature it was possible to conclude that the use of metagenomics for bioprospecting of new antibiotic molecules proved to be efficient and promising for new discoveries, taking into account the richness of natural resources and the high Brazilian biodiversity.

Keywords: bacterial resistance, artificial intelligence, metagenomics, antibiotics.

INTRODUÇÃO

A resistência antimicrobiana é uma adaptação do microrganismo ao seu meio ambiente e resulta em uma redução ou eliminação da eficácia do agente antimicrobiano para curar ou prevenir a infecção causada por este microrganismo. Apesar de ser um fenômeno natural, sua propagação está relacionada a diversos fatores, como o uso incorreto de antibióticos, programas de controle de infecção e de gerenciamento da terapia antimicrobiana inadequados ou inexistentes, medicamentos de má qualidade, vigilância

inadequada e regulamentação insuficiente sobre o uso dessas substâncias (ANVISA, 2017). Além disso, a resistência antimicrobiana é um problema global e que não envolve uma solução definitiva, devido à resistência ser em função da dinâmica da evolução biológica de organismos vivos e envolver não apenas o setor da saúde. Quando se trata de resistência a antibióticos, segundo a OMS, estima-se que até 2050, caso não haja ações efetivas, 10 milhões de pessoas por ano irão morrer de infecções por microrganismos resistentes (OMS, 2019).

Em 2017, a Organização Mundial da Saúde (OMS), publicou uma lista de “agentes patogênicos prioritários” resistentes a antibióticos, contendo doze grupos de bactérias mais prejudiciais à saúde humana (Quadro 1). A lista é dividida em três categorias de acordo com a urgência em que se necessitam novos antibióticos: prioridade crítica, alta ou média. Foi criada com a intenção de promover a pesquisa e desenvolvimento de novos antibióticos, a fim de confrontar o aumento da resistência microbiana (OPAS, 2017).

Voltando à história da descoberta de antibióticos, observa-se que os estudos foram divididos em duas linhas de pesquisa iniciadas no século passado. A principal delas foi o desenvolvimento de antibióticos de origem natural, seguida da descoberta e produção de antibióticos de origem sintética. Os antibióticos de origem natural foram a estratégia de maior sucesso, responsável pela descoberta de quase todas as classes de antimicrobianos (SANTOS, 2014).

Tanto que, o grande marco no tratamento de infecções bacterianas, ocorreu com a descoberta da penicilina (um antibiótico natural) em 1928, por Alexander Fleming. Após o processo de industrialização da penicilina, foi observado um rápido crescimento na descoberta e desenvolvimento de novas drogas com esse potencial (GUIMARÃES et al., 2010).

Quadro 1- Agentes patogênicos com prioridade para a Pesquisa e Desenvolvimento de novos antibióticos.

Prioridade 1: CRÍTICA
<i>Acinetobacter baumannii</i> , resistente a carbapenema
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , resistente a carbapenema
<i>Enterobacteriaceae</i> , resistente a carbapenema, produtoras de ESBL
Prioridade 2: ALTA
<i>Enterococcus faecium</i> , resistente à vancomicina
<i>Staphylococcus aureus</i> , resistente à meticilina, com sensibilidade intermediária e resistência à vancomicina
<i>Helicobacter pylori</i> , resistente à claritromicina
<i>Campylobacter spp.</i> , resistente às fluoroquinolonas
<i>Salmonellae</i> , resistentes às fluoroquinolonas
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , resistente a cefalosporina, resistente às fluoroquinolonas

Prioridade 3: MÉDIA

Streptococcus pneumoniae, sem sensibilidade à penicilina

Haemophilus influenzae, resistente à ampicilina

Shigella spp., resistente às fluoroquinolonas

Fonte: OPAS, 2017.

Entre os anos de 1940 e 1960 muitos antibióticos foram descobertos através de triagens de produtos naturais microbianos, sendo a maioria deles eficazes para o tratamento de bactérias Gram positivas, como por exemplo os β -lactâmicos, aminoglicosídeos, tetraciclina e outros. Entre 1960 e 1980 foram introduzidos no mercado antibióticos semi-sintéticos eficazes para o tratamento de patógenos Gram positivos e Gram negativos, análogos aos antibióticos naturais já existentes. De 1980-2000 as principais ferramentas utilizadas para a busca de novos antibióticos foram a genômica e as triagens de coleções de compostos, em detrimento às triagens de produtos naturais microbianos. Porém, houve uma redução drástica na identificação de novos protótipos antibióticos, ao mesmo tempo em que ocorreu um aumento na incidência de resistência bacteriana. A partir de 2000, poucos antibióticos foram introduzidos para a terapêutica antimicrobiana (GUIMARÃES et al., 2010).

Portanto, é evidente a queda na descoberta de antibióticos ao longo dos anos, e isso deixa claro a necessidade imediata de novos fármacos, porém muitas são as barreiras. As pesquisas começam bem-sucedidas, mas se demonstram ineficazes ao longo do processo, o que leva a uma perda de tempo e prejuízo financeiro (SANTOS, 2014).

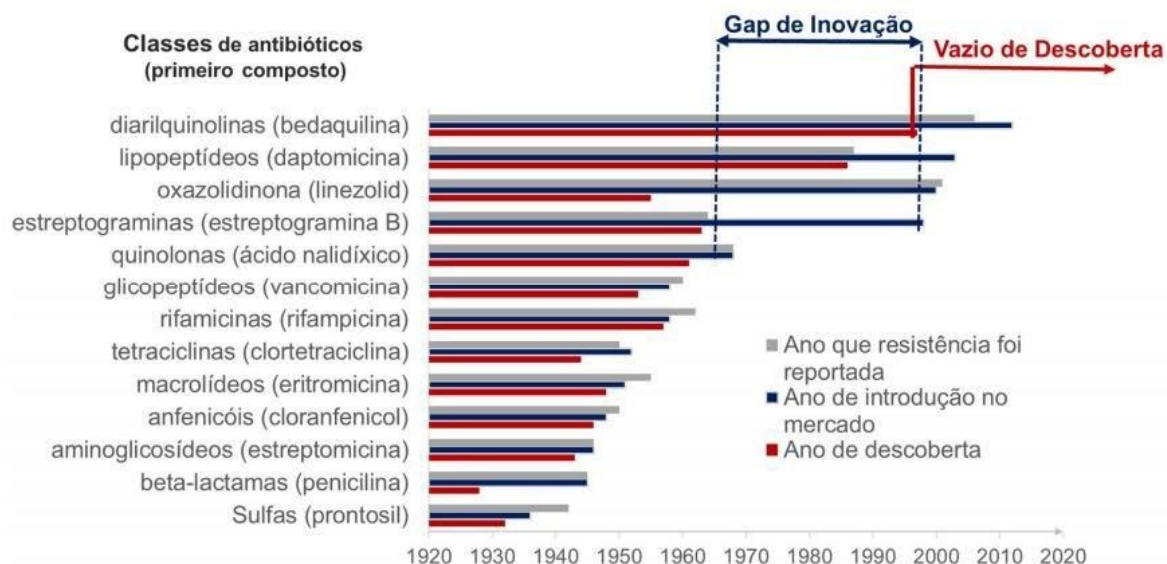


Figura 1- Ano de descoberta e introdução de novas classes de antibióticos no mercado (Fonte: SANTOS, 2014).

Outro fator importante para se levar em consideração é o fato da resistência de antimicrobianos não ser um problema apenas da saúde humana, mas também envolve a produção de alimentos e pecuária. Na produção de alimentos, veterinários prescrevem antibióticos para melhorar o desempenho de animais de produção. A partir disso foi

desenvolvido um documento pela OMS chamado One Health (Saúde Única), que preconiza um envolvimento multisetorial entre saúde humana, ambiental e da produção de alimentos, visando a criação de estratégias para diminuição deste problema garantindo que os animais estejam protegidos contra doenças e que melhore a qualidade de vida do ser humano (BATALHA et al., 2019).

Certamente a preocupação com a resistência antimicrobiana é um dos maiores problemas de saúde pública atualmente, por causar não apenas impacto na saúde como também impacto econômico, uma vez que os antimicrobianos utilizados estão se tornando ineficazes, gerando uma série de consequências diretas e indiretas como, por exemplo, o prolongamento da doença, o aumento da taxa de mortalidade, a permanência prolongada no ambiente hospitalar (o que o torna suscetível à outras infecções) e a ineficácia dos tratamentos preventivos que comprometem toda a população (ANVISA, 2017). Isso gera um grande impacto, pois haverá maior utilização de recursos materiais e profissionais do Sistema Único de Saúde – SUS para a manutenção da vida. Estima-se que em 2050 o Brasil perderá até 4,4% do seu PIB, com perdas de vidas, gastos de internação e tratamentos (BATALHA et al., 2019).

Nessa perspectiva, vivemos uma luta contra o tempo para que novas substâncias sejam descobertas e para que as cepas resistentes não aumentem. Segundo a farmacêutica Mara Rubia Gonçalves, que atua na Gerência de Vigilância e Monitoramento de Serviços de Saúde da ANVISA, há 30 anos não se tem novos princípios ativos de antibióticos. O que temos atualmente, em sua maioria, são modificações moleculares de princípios ativos já existentes. Essa falta de princípios ativos se deve à falta de interesse por parte da indústria farmacêutica neste investimento, devido aos medicamentos deixarem de ser lucrativos após queda da patente. E pelas bactérias desenvolverem resistência em relativamente pouco tempo (BATALHA et al., 2019).

Afinal o próprio mecanismo de resistência bacteriana é um fator que limita o interesse da indústria farmacêutica para este tipo de medicamento, visto que já se sabe que sempre serão necessários novos antibióticos, em um tempo relativamente curto e com um alto investimento (MORALES et al., 2010).

Anualmente, somente de tuberculose resistente a medicamentos morrem cerca de 200 mil pessoas. Em 2015, 77,4% da resistência de infecções da corrente sanguínea foram causadas pela bactéria *Acinobacter spp*, por cepas de antibióticos da família carbamapenemas. Na área hospitalar a ANVISA monitora infecções causadas por instrumentos associados em aplicações de medicamentos, exemplo cateter. Em 2015 foram mais de 25 mil infecções deste tipo (ANVISA, 2017).

O importante é entender que genes de resistência a antimicrobianos não estão presentes apenas no setor hospitalar, mas em todo o ambiente. Já foram encontrados em rios, lagos, praias e até mesmo em esgoto tratado de hospitais. Um exemplo disso seria genes como a KPC que já foi encontrada em praias brasileiras (BATALHA et al., 2019).

Ou seja, o desenvolvimento dessa resistência está relacionado a diversos fatores, como a frequência de prescrição dose, o reservatório dos mecanismos de defesa existentes, etc. Deste modo podemos entender que não diz respeito ao “se houver resistência”, mas sim “quando houver a resistência” (WALSH, 2003). Portanto, não se deve pensar apenas na eficácia que o antimicrobiano irá trazer, pois sabe-se que será momentânea. Mas deve-se pensar em novas tecnologias ampliando assim o uso da bioprospecção (ROCHA et al., 2018).

Para a descoberta de drogas com potencial antimicrobiano, são necessárias diversas etapas. A fase de pré-descoberta, por exemplo, envolve o entendimento das infecções

bacterianas, as principais bactérias causadoras destas infecções, a sensibilidade destes microrganismos aos antibióticos já existentes, o surgimento de bactérias resistentes aos a eles, e como estas bactérias se tornam resistentes e seus mecanismos de resistência (SANTOS, 2014).

Atualmente os meios tradicionais de identificação de antibióticos giram em torno do isolamento de compostos ativos naturais. A detecção e identificação se baseiam em métodos empíricos, no entanto a constatação bem sucedida de uma nova droga é rara e passa por um longo processo. Logo após a descoberta, avaliava-se que gerava uma resistência. Atualmente sabemos que essa resistência é conferida por um componente evolutivo das próprias populações microbianas naturais. Portanto, essa capacidade de gerar resistência não é algo inesperado (KEALEY et al., 2017).

Portanto, podemos dizer que estamos vivendo a era pré-antibiótica, pois estamos voltando a viver sem antibióticos. Acredita-se que algumas estratégias podem ser promissoras para a busca de novos fármacos dessa classe, dentre elas, encontra-se o estudo através da genômica (MORALES et al., 2010).

OBJETIVO

O objetivo deste trabalho é avaliar a evolução das metodologias de bioprospecção de novas moléculas antimicrobianas.

METODOLOGIA

Este trabalho consistiu em uma revisão bibliográfica. A coleta de dados foi realizada por meio de fontes com base de dados científicos. Foram utilizadas plataformas de pesquisa de artigos como Scientific Electronic Library Online (SciELO), Google Acadêmico, revistas (FioCruz) e agências governamentais ligadas a área da saúde como Organização Mundial da Saúde (OMS), Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

O método para seleção dos artigos consistiu na busca por palavras chave como: resistência antimicrobiana, metagenômica, bioprospecção, antibióticos. Foram escolhidos artigos do ano de 2003 ao ano de 2020.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em uma das etapas para obtenção de um novo fármaco, está a busca por uma molécula que possa agir no alvo para alterar o curso da doença. Existem muitas maneiras de se encontrar esses compostos, e um dos exemplos é a busca na natureza (bioprospecção de compostos naturais). Muitas bactérias do solo e fungos associados à plantas resultaram em novos tratamentos importantes, como antibióticos. Uma outra maneira é através da biotecnologia, onde cientistas fazem o uso da engenharia genética em sistemas vivos para produzir moléculas biológicas que combatam doenças (SANTOS, 2014).

Anteriormente utilizava-se o método de análise de genes de determinado microrganismo, um a um. Com a descoberta da genômica é possível conhecer um conjunto de genes, bem como as proteínas presentes neles. E esse conjunto de todos os genes é o que denominamos genoma (OLIVEIRA, 2006).

O conjunto de genomas da microbiota de um determinado ambiente é considerado uma amostra metagenômica. Algumas técnicas de isolamento do metagenoma do solo permitem que o DNA de toda comunidade microbiana seja extraído diretamente do ambiente (*eDNA*). Através da expressão do *eDNA* em hospedeiros que são facilmente cultiváveis, como por exemplo *Escherichia coli*, os produtos naturais codificados pelo metagenoma de microrganismos não cultiváveis podem ser produzidos, isolados, identificados e avaliados biologicamente. O emprego desta técnica pode gerar boas expectativas na descoberta de novos antibióticos, porém, por se tratar de organismos vivos, pode haver limitações no método, como por exemplo: o hospedeiro pode não expressar o fragmento de DNA incorporado (GUIMARÃES et al., 2010).

Portanto, a metagenômica se baseia em uma análise da genômica de microrganismos sem a necessidade de cultivá-los em laboratório. A técnica consiste em formar uma biblioteca com este genoma para posteriormente serem clonados os genes de interesse (KNIGHT et al., 2003). Visto que as bactérias no solo são a principal fonte de produção de antibióticos, a resistência antimicrobiana também será abundante no solo. Assim, essa tecnologia pode ser aplicada para acessar a diversidade desses genes, contribuindo para o isolamento e aplicação de moléculas de origem microbiana na indústria, saúde humana e animal e na área ambiental em geral (TABORDA et al., 2011).

O estudo de compostos com potencial para desenvolvimento de novos antibióticos é de extrema importância para os avanços da medicina, farmácia e para o progresso e bem-estar dos seres humanos (GUERRA, 2019).

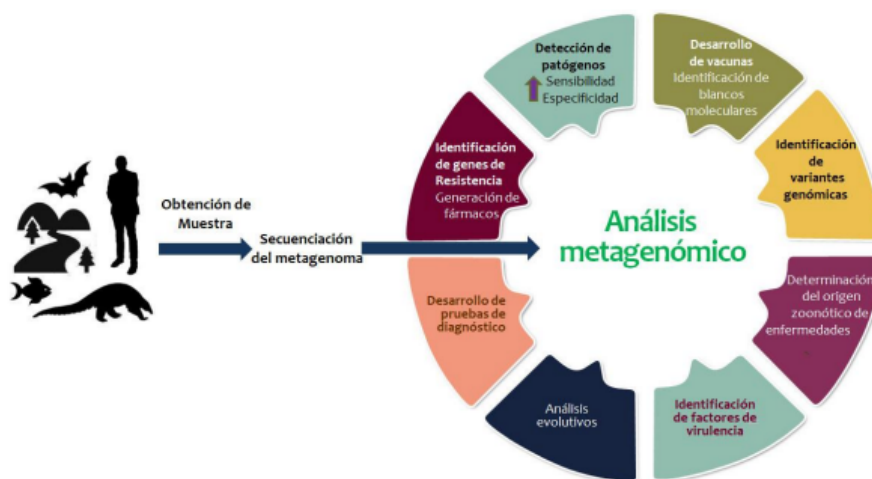


Figura 2- Potenciais aplicações de análises metagenômicas de diferentes tipos de amostras (ambientais, animais, humanas)
(Fonte: DIAZ, 2020).

Abordagens como a metagenômica, a biossíntese combinatória e a exploração genômica têm possibilitado o cultivo de uma grande variedade de microrganismos não cultiváveis, uma diversidade de coleções de compostos por meio da obtenção de produtos naturais e o acesso a grupos de genes biossintéticos, gerando uma expectativa quanto a descoberta de novos compostos bioativos (LEFEVRE et. al, 2008).

Nota-se que nos últimos de anos, os pesquisadores têm voltado a atenção para fontes naturais pouco exploradas visando obtenção de novos fármacos, especialmente em locais de

condições ambientais extremas (que possuem variações drásticas de pH, temperatura, umidade e/ou luminosidade). O uso de técnicas biotecnológicas tem contribuído para esta exploração. Diversas abordagens relacionando a química dos produtos naturais e técnicas de biologia molecular têm sido desenvolvidas com o objetivo de obter moléculas naturais que possam ser utilizadas como protótipos para o desenvolvimento de novos antibióticos (PUPO, 2007).

Deste modo, as novas estratégias buscam substâncias de microrganismos pouco explorados. A genômica é uma ferramenta utilizada com o objetivo de se conseguir novos produtos naturais podendo acelerar assim a descoberta de novos antibióticos, visto que atualmente vivemos um cenário onde cada vez mais a resistência antimicrobiana está presente, ou seja, temos um aumento da resistência e em contrapartida uma diminuição de novas substâncias. A ampla biodiversidade mundial juntamente com a diversidade de técnicas que podem ser utilizadas, indicam que novos compostos podem ser encontrados através da pesquisa com microrganismos ou outras fontes naturais (GUIMARÃES et al., 2010).

A metagenômica é considerada uma área de estudo, e é só o início do processo de bioprospecção. É amplamente utilizada, porém nem todo laboratório tem a infraestrutura necessária. Pesquisas que envolvem a metagenômica e a genômica possuem um custo elevado para se realizar o sequenciamento genético. Algumas universidades e agências de fomento têm apoiado o estudo, o que pode viabilizar este investimento. No exterior temos visto experimentarem a área de produtos naturais microbianos, através da inserção de ferramentas moleculares. O Brasil possui uma biodiversidade que oferece inúmeras possibilidades deste tipo de investimento, permitindo inovação e preservação (OLIVEIRA, et al., 2013).

Atualmente o uso dessa tecnologia tem sido muito positiva para identificação de novas substâncias antimicrobianas. Como exemplo, podemos citar a descoberta das malacidinas, uma nova classe de antibióticos ativa contra patógenos multirresistentes, resultado de um método de triagem do microbioma do solo (HOVER et al., 2018). Foi um trabalho desenvolvido por pesquisadores da Universidade de Rockefeller, em Nova York. Através da metagenômica, buscou-se no DNA do solo, moléculas de antibióticos cálcio dependente. As amostras do solo geraram um banco de dados, essa biblioteca genômica foi clonada, e por processo de fermentação esses clones foram induzidos a produzir as biomoléculas que entre elas encontrava-se a malacidina (HOVER et al., 2018). Essa nova classe de antibiótico explorou um recurso inesgotável, que é o solo, trazendo comprovação de sua efetividade para tratamento de infecções por *Staphylococcus aureus*, validando assim uma classe de antibióticos a partir de recursos naturais (ROCHA et al., 2018).

Pode-se dizer que a descoberta das malacidinas através do uso da metagenômica, foi um trabalho que abriu portas e chamou atenção para a comunidade acadêmica como uma nova forma de obtenção de medicamentos. E o Brasil, dentro de sua diversidade de recursos genéticos e biológicos, pode fazer uso dessa tecnologia para explorar novas moléculas antibióticas.

O Brasil possui uma biodiversidade privilegiada, e compreende seis grandes biomas de interesse para a pesquisa, tanto da fauna quanto da flora (PIRES, 2019). A Mata Atlântica é considerada uma das maiores fontes de recursos genéticos e, infelizmente, uma das mais destruídas, estando entre os 34 “hotspots” globais (MAIA, 2017).

E uma das aplicações mais consolidadas da biodiversidade é a obtenção de substâncias com propriedades terapêuticas (PIMENTEL, et al., 2015). De todo o universo de espécies catalogadas no mundo, o país detém a maior quantidade (cerca de 13%) das

espécies de interesse biotecnológico, mas ainda assim seu potencial biotecnológico é pouco estudado. Ambientes considerados incomuns são alvo de pesquisadores, devido às características do local, como por exemplo: estabilidade a temperaturas extremas, especificidade, pH, temperatura, estresse osmótico, entre outros (GUERRA, 2019).

Principalmente o solo, possui uma grande diversidade bacteriana, que pode variar em função de alguns fatores ambientais como pH, nitrogênio, comunidades de plantas ou uso do solo, e a biomassa bacteriana do solo (carbono orgânico do solo). Com isso, há uma grande variação do microbioma entre diferentes regiões geográficas (RAYNAUD, 2014).

Como visto, o território brasileiro é rico em termos de biodiversidade genética, o que pode contribuir grandemente com a descoberta de novos medicamentos. E por apresentarem resultados promissores, estudos demonstram que ainda existem diversas possibilidades para o desenvolvimento de antimicrobianos. Entretanto, apesar do Brasil apresentar tamanha diversidade, após a busca por trabalhos científicos, não foram encontrados nenhum que utilizasse da metagenômica para bioprospecção de novos fármacos, reforçando ainda mais a necessidade de investimentos neste setor de pesquisa.

O território brasileiro em termos de recursos biológicos e científicos, frente a esta nova abordagem de bioprospecção, apresenta grande potencial para a descobertas de novas moléculas terapêuticas inclusive para a obtenção de novas moléculas antibióticas tão necessários neste momento em que cada vez mais surgem infecções multirresistentes.

CONCLUSÃO

Atualmente há um aumento significativo de infecções multirresistentes e a descoberta de novas moléculas antimicrobianas vem diminuindo, expondo um problema para a terapêutica dessas doenças.

O uso de metagenômica para a bioprospecção de novas moléculas de microbiomas naturais se mostrou eficiente para a identificação de nova substância antibacteriana para tratamento de infecção multirresistente, lançando uma luz na possibilidade de novas descobertas.

Aliado a nova estratégia tecnológica, o Brasil possui uma vasta fonte de recursos naturais com alta biodiversidade ampliando ainda mais a descoberta de novas moléculas terapêuticas.

REFERÊNCIAS

ANVISA. **Diretriz Nacional para Elaboração de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde**. 2017. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271855/Diretriz+Nacional+para+Elabora%C3%A7%C3%A3o+de+Programa+de+Gerenciamento+do+Uso+de+Antimicrobianos+em+Servi%C3%A7os+de+Sa%C3%BAde/66_7979c2-7edc-411b-a7e0-49a6448880d4> Acesso: 16/04/2020.

BATALHA, E. **Antibióticos sob ameaça**. Revista Radis Comunicação e Saúde. Rio de Janeiro, 2019. Disponível em: <<https://radis.ensp.fiocruz.br/index.php/home/reportagem/antibioticos-sob-ameaca>>. Acesso: 14/07/2020.

DÍAZ, H. A.; QUIROZ-CASTAÑEDA, R. E. **Panorama general de la metagenómica como alternativa para el control del COVID-19.** Revista del Centro de Investigación de la Universidad la Salle. v. 14, n. 53, p. 89-104, 2020.

GUERRA, L. C. C. **Potencial biotecnológico de bactérias cultiváveis obtidas a partir da Gruta Martimiano II, Parque Estadual do Ibitipoca - MG.** Monografia (Graduação em Ciências Biológicas) - Instituto de Ciências Exatas e Biológicas, Universidade Federal de Ouro Preto, 2019.

GUIMARÃES, D. *et al.*; **Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes.** Química Nova, Vol. 33, 2010.

HOVER, B. M. *et al.* **Culture-independent discovery of the malacidins as calcium dependent antibiotics with activity against multidrug-resistant Gram-positive pathogens.** Nature Microbiology. 2018.

KEALEY, C. *et al.*; **New approaches to antibiotic discovery.** Biotechnology Letters, v. 39, n. 6, p. 805-817, 2017.

KNIGHT, V. *et al.* **Diversifying microbial natural products for drug discovery.** Applied microbiology and biotechnology, v. 62, n. 5-6, p. 446- 458, 2003.

LEFEVRE, F. *et al.* **Drugs from hidden bugs: their discovery via untapped resources.** Research in Microbiology, 159, 153-161, 2008.

MAIA, T.F.; FRAGA, M.E. **Bioprospecting Aspergillus section Nigri in Atlantic Forest soil and plant litter.** Arq. Inst. Biol., v.84, 1-7, 2017.

MORALES, A.P.; CALDAS, C.. **De volta à era pré-antibiótica: a busca emergencial por novos arcabouços.** Ciência e Cultura, v. 62, n. 4, p. 14-16, 2010.

OLIVEIRA, L. G.; PUPO, M. T.; VIEIRA, P. C. **Explorando produtos naturais microbianos nas fronteiras da Química e da Biologia.** Quím. Nova. v. 36, n. 10, p. 1577-1586, 2013.

OLIVEIRA, V. M.; SETTE, L. D.; GARBOGGINI, F. F.; **Preservação e prospecção de recursos microbianos.** Revista MultiCiência, v. 7, p. 1 - 19, 2006.

OPAS Brasil. **OMS publica lista de bactérias para as quais se necessitam novos antibióticos urgentemente.** Disponível em: https://www3.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5357:oms-publica-lista-de-bacterias-para-as-quais-se-necessitam-novos-antibioticos-urgentemente&Itemid=812> Acesso:10/07/2020.

PIMENTEL, V. P. *et al.* **Biodiversidade brasileira como fonte da inovação farmacêutica: uma nova esperança?.** Revista do BNDES, Rio de Janeiro, n.43, p. 41-89, jun. 2015.



PIRES, L. P. **Metagenoma De Comunidades Bacterianas Associadas Ao Solo Do Bioma Pantanal Sul-mato-grossense.** Campo Grande- MS. 2019.

PUPO, M.T.; GALLO, M. B. C. **Biologia Química: uma estratégia moderna para a pesquisa em produtos naturais.** Quim. Nova, Vol. 30, n. 6, 1446-1455, 2007.

RAYNAUD, X.; NUNAM, N. **Spatial Ecology of Bacteria at the Microscale in Soil.** PLOS ONE, v. 9, 2014.

ROCHA, M. A.; PRADO, R.; TAKETANI, N. F. **Malacidinas: uma nova classe de antibióticos e seu potencial terapêutico.** Ensaios USF, v. 1, n. 2, p. 14-22, 2019.

SANTOS, C. D. S.; **Visão de futuro para produção de antibióticos: tendências de pesquisa, desenvolvimento e inovação.** 2014. Tese (Doutorado em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos) - Escola de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2014.

TABORDA, C. P. *et al.* **Biodiversidade do solo: inestimada fonte de riqueza ecológica biotecnológica.** SBM in Foco Revista da Sociedade Brasileira de Microbiologia. Ano 4 n° 17. p. 9 -17, 2011.

WALSH, C.; **Where will new antibiotics come from?** Nature Reviews Microbiology, v. 1, n. 1, p. 65-70, 2003.

Publicado em 14/03/2022