



Lactobacillus spp. na vanguarda: abordagem terapêutica não-medicamentosa no combate efetivo à *Pseudomonas aeruginosa*

Frontier of Lactobacillus spp.: non-drug therapeutic approach to effectively combat Pseudomonas aeruginosa

Lucas Rodrigues da Silva¹
Adriane Torquati²
Caroline Araújo³
Samyra Mara Coelho Caxito⁴
Fabiana Brandão⁵

RESUMO

Introdução: Neste estudo é abordada a crescente preocupação com a resistência antimicrobiana, causada pelo uso excessivo de antibióticos. Dois grupos bacterianos são destacados: *Pseudomonas aeruginosa*, um agente de IRA altamente resistente a medicamentos, e os pró-bióticos, bactérias benéficas que podem ser usadas como alternativa não medicamentosa. O foco da pesquisa está no gênero *Lactobacillus*, um dos pró-bióticos mais estudados. Essas bactérias demonstram potencial para combater patógenos e modular o sistema imunológico. **Objetivo:** O objetivo do estudo é compilar informações relevantes acerca do efeito dos *Lactobacillus* sobre o crescimento de patógenos. **Método:** Trata-se de uma revisão integrativa, seguindo as diretrizes PRISMA, abrangendo artigos entre os anos de 2017 a 2022. Foram incluídos e analisados 21 estudos. **Resultados:** Diferentes estudos sugerem que os *Lactobacillus* têm efeitos benéficos para o hospedeiro e para microbiota. Além disso, estudos recentes sugerem que os produtos dessas bactérias, denominados pós-bióticos, podem se tornar

¹Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, Núcleo de Medicina Tropical, Asa Norte, Brasília-DF, 70910-900, Brasil. Email: lucasrodrigues091998@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4972-0909>.

²Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília (UnB), Campus de Darcy Ribeiro, Asa Norte, Brasília-DF, 70910-900, Brasil. Email: drixadrianetorquati@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7517-7271>.

³Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília (UnB), Campus de Darcy Ribeiro, Asa Norte, Brasília-DF, 70910-900, Brasil. Email: araujo.ep@hotmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9030-2277>.

⁴Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília. Campus Darcy Ribeiro, Asa Norte, CEP: 70910-900, Brasília, DF, Brasil. E-mail: samyramcaxito@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4266-2964>.

⁵Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, Núcleo de Medicina Tropical, Asa Norte, Brasília-DF, 70910-900, Brasil. Laboratório de Microbiologia e Imunologia Clínica (LabMIC), Departamento de Farmácia, Faculdade de Saúde, Universidade de Brasília, Campus Darcy Ribeiro, Asa Norte, Brasília-DF, 70910-900, Brasil. E-mail: fabianabrandao@unb.br. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8358-8062>.

Recebido em
06-09-2023

Aceito em
23-10-2023

Publicado em
08-05-2024

promissores para controlar o crescimento e a colonização de *P. aeruginosa*. **Conclusão:** *Lactobacillus* e seus produtos demonstram serem seguros para uso em humanos, mas seus efeitos benéficos podem ser específicos para determinadas espécies, especialmente no controle de *P. aeruginosa*. Pré, pró e pós-bióticos podem ser complementos valiosos para abordagens clínicas no combate a infecções bacterianas, especialmente as causadas por *P. aeruginosa*.

Palavras-chave: *Lactobacillus*; *Pseudomonas*; Pré-bióticos; Pró-bióticos; Pós-bióticos.

ABSTRACT

Introduction: This study addresses the growing concern of antimicrobial resistance, driven by the excessive use of antibiotics. Two bacterial groups are highlighted: *Pseudomonas aeruginosa*, a highly drug-resistant agent in healthcare-associated infections (HAI), and probiotics, beneficial bacteria that can serve as a non-pharmaceutical alternative. The research focuses on the *Lactobacillus* genus, one of the most extensively studied probiotics. These bacteria show potential in combating pathogens and modulating the immune system. **Objective:** The study aims to compile relevant information on how *Lactobacillus* bacteria impact pathogen growth. **Method:** This is a systematic review following PRISMA guidelines, encompassing articles from 2017 to 2022. A total of 21 studies were included and analyzed. **Results:** Findings indicate that *Lactobacillus* has beneficial effects on the host and microbiota. Moreover, recent studies suggest that products derived from these bacteria, referred to as postbiotics, could be employed as a therapy to control the growth and colonization of *P. aeruginosa*. **Conclusion:** *Lactobacillus* and its products appear to be safe for human use, but their beneficial effects may be species-specific, particularly in controlling *P. aeruginosa*. Pre-, pro-, and postbiotics can serve as valuable adjuncts to clinical approaches in combating bacterial infections, especially those caused by *P. aeruginosa*.

Keywords: *Lactobacillus*; *Pseudomonas*; Prebiotics; Probiotics; Postbiotics.

INTRODUÇÃO

Infecções relacionadas à assistência e sua relação com *Pseudomonas aeruginosa*

As infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) têm gerado relevantes impactos na saúde pública mundial. As IRAS provocam aumento da morbidade e da mortalidade de pacientes, resultando em danos sociais aos sistemas de saúde em diferentes países e territórios.¹ Neste contexto, destacam-se os micro-organismos multirresistentes, aqueles que desenvolvem ou adquirem resistência a variados grupos de antimicrobianos, ocasionando significativas complicações na terapêutica, principalmente de indivíduos imunossuprimidos.²

Dentre os micro-organismos de maior relevância clínica, destaca-se *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), um patógeno humano oportunista responsável por infecções agudas e crônicas.³ É notória a persistência desta bactéria em ambientes clínicos, dada sua extraordinária plasticidade adaptativa e variado perfil de resistência aos antibióticos. *P. aeruginosa* é frequentemente associada a Infecções Relacionadas a Assistência (IRAS) como pneumonia, infecções do trato urinário e bacteremia, principalmente em pacientes imunocomprometidos.⁴ Essa bactéria é considerada a principal causa de pneumonia associada à ventilação mecânica nas Unidades de Tratamento Intensivo (UTI).⁵ É também o micro-organismo mais prevalente em pacientes com fibrose cística.⁶

***P. aeruginosa* — biologia e virulência**

P. aeruginosa é um bacilo gram-negativo aeróbico e não fermentador da glicose, que não produz esporos. Essa bactéria possui fatores de virulência importantes, como: motilidade, invasinas, adesinas, toxinas e propriedades antifagocitárias. A motilidade se divide em 3 tipos, *swarming*, *swimming* e *twitching*. As invasinas, como a protease alcalina, auxiliam na capacidade antifagocitária e na degradação de proteínas do hospedeiro.⁷ Às fímbrias atuam como adesinas, e as toxinas exoenzima S e exotoxina A promovem dano tecidual e escape fagocitário.⁸

Dentre os fatores de virulência mais relevantes se destaca o potencial de formação de biofilmes. Biofilmes são produzidos por micro-organismos que se desenvolvem de forma “agregada”, habitualmente em superfícies bióticas ou abióticas, “embebidos” em uma matriz

tridimensional composta por substâncias poliméricas extracelulares (EPS), sintetizadas pelo próprio micro-organismo.^{9, 10}

***P. aeruginosa* — resistência a antibióticos de uso clínico**

P. aeruginosa apresenta diferentes mecanismos para resistir a agentes antimicrobianos. Os mecanismos de resistência são conferidos por: resistência intrínseca, adquirida ou adaptativa. As dificuldades no tratamento de infecções por esses micro-organismos são atribuídas a expressão de genes relacionados a tais mecanismos.⁸

A resistência adquirida ocorre mediante a transmissão horizontal de genes e mutações genéticas cromossomiais. Todavia, a resistência adquirida pode ser impulsionada em respostas a substâncias antimicrobianas.⁸

Dentre os mecanismos de resistência intrínseca, vale pontuar a alteração da permeabilidade da membrana, hiperexpressão de sistema de efluxo e pela síntese de proteínas de ligação à penicilina, por afinidade com β -lactâmicos.¹¹ *P. aeruginosa* possui todos esses mecanismos e alarmantemente todos esses podem coexistir simultaneamente.¹²

P. aeruginosa expressa resistência intrínseca a variadas classes de antibióticos de uso clínico, como exemplo as cefalosporinas de 1^a e 2^a gerações, ampicilina e ertapenem. Alguns dos mecanismos que geram resistências já foram elucidados, como a resistência aos carbapenêmicos, que se dá mediante expressão de genes que codificam uma enzima produtora de metalo-beta-lactamase, resultando tratamentos contra infecções ocasionadas por esse micro-organismo ainda mais difíceis.^{13–15} Devido ao exacerbado número de surtos e ao aumento da mortalidade, os órgãos de vigilância sanitária propõem que haja rastreio e controle destes perfis de resistência.¹⁶

***P. aeruginosa* — aspectos epidemiológicos**

No tocante aos aspectos epidemiológicos, um panorama atualizado das infecções ocasionadas por *P. aeruginosa* são alarmantes. No Brasil, *P. aeruginosa* vem sendo importante causador de IRA, sendo considerado o patógeno mais prevalente associado a pneumonia e o terceiro em infecção primária da corrente sanguínea em unidades de terapia intensiva (UTI).^{3,17}

Na UTI adulto, demonstrou ser o 5º principal micro-organismo em infecções primárias de corrente sanguínea confirmada laboratorial (IPCSL). Entretanto, em infecções do trato urinário associada a cateter vesical de demora (ITU-AC) demonstrou ser o 2º principal micro-organismo. Em UTI pediátrica demonstrou ser 9º em IPCSL e 3º em ITU-AC. Em IPCSL em UTI neonatal é o 11º micro-organismo mais prevalente.¹⁸

Ainda, em UTI adulto, *P. aeruginosa* corresponde a 63,3% da resistência aos carbapenêmicos em pacientes com IPCSL e 63,6% em pacientes com ITU-AC, mas não apresentaram resistência à polimixina. Nas UTI pediátricas, tanto em pacientes com IPCSL quanto ITU-AC, não demonstrou resistência para os carbapenêmicos e polimixinas. Em UTI neonatal apresentou 33,3% de resistência aos carbapenêmicos e não apresentou resistência à polimixina.¹⁸

Abordagens terapêuticas não-medicamentosas

Pré-bióticos

Por definição, pré-bióticos são carboidratos não digeridos, fermentados pela microbiota intestinal para produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) como butirato, acetato e propionato, substâncias benéficas para o organismo por auxiliarem na seleção de populações de micro-organismos que compõem a microbiota saudável. A atividade metabólica *inter* e *intra* reinos/classes sobre os pré-bióticos contribuem indiretamente no desenvolvimento e modulação do sistema imunológico, evitando o alojamento de patógenos no intestino.¹⁹

O butirato de sódio (NaBut) é um ácido graxo de cadeia curta (AGCC) produto da fermentação de bactérias pró-bióticas presentes no cólon, a partir de fibra alimentar não digerida.²⁰ O NaBut apresenta propriedades anti-inflamatórias e anticancerígenas, além de seu papel como modulador epigenético em fungos patogênicos.²⁰

Pró-bióticos

Pró-bióticos são micro-organismos que, quando presentes no organismo em quantidades proporcionais, promovem defesa e melhoria na resposta imunitária. Bactérias do gênero *Lactobacillus* são amplamente empregadas como suplementos alimentares pró-bióticos. Dados apontam que a presença desses pró-bióticos na mucosa intestinal promove melhor resposta do

sistema imune frente a micro-organismos patogênicos invasores ou oportunistas, além de promoverem melhora na permeabilidade intestinal.²¹

Pós-bióticos

Pós-bióticos, termo mais recente, são os produtos do metabolismo de bactérias intestinais, que a partir da liberação de componentes no meio é possível observar suas atividades anti-inflamatória, imunomoduladora e até mesmo moderadora de colesterol e obesidade.

Em um paralelo entre pró e pós-bióticos, em relação a sítio de atuação e viabilidade, parece que os pós-bióticos sobressaem .

A multiplicidade de estudos investigando a função pró-biótica define-os como micro-organismos “auxiliares” do sistema imunológico, seguros e benéficos ao organismo humano. Entretanto, é questionável a sua viabilidade até chegar no seu local de principal ação, devido às etapas que enfrentam ao serem ingeridos na dieta.²²

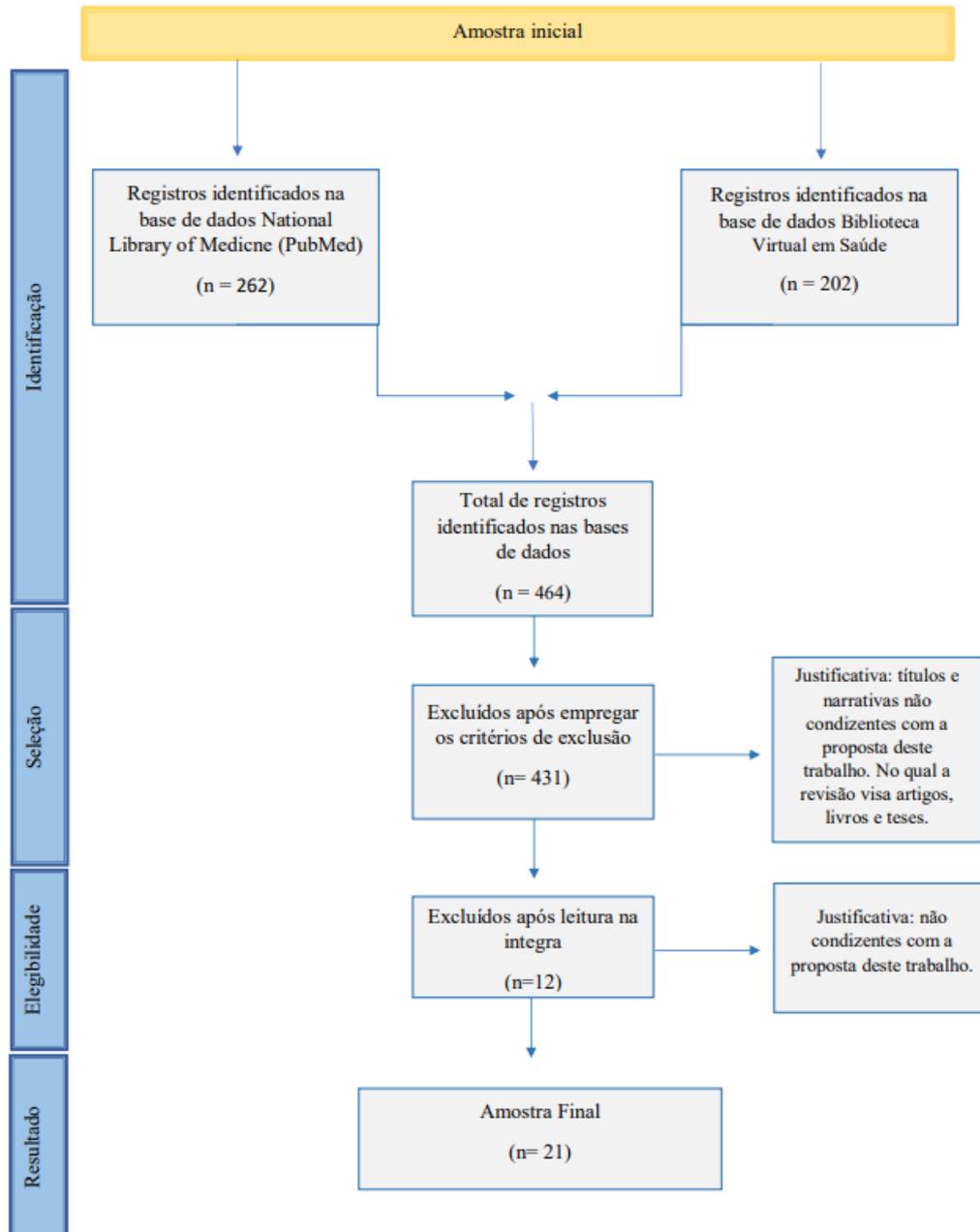
Em contraposição, os pós-bióticos demonstram capacidade de alcançar o intestino mantendo suas funções íntegras, o que os tornam mais estáveis e com melhor chance de “sucesso terapêutico”, em relação aos pró-bióticos. Dados sugerem sua eficácia e aponta como uma nova abordagem terapêutica que poderá auxiliar na descolonização de micro-organismos invasores, além de “abrir” para uma ampla aplicabilidade.²²

Por fim, a proposta desta pesquisa em avaliar o potencial inibitório de *Lactobacillus* spp., seja por sua ação direta ou indireta sobre outro micro-organismo, remete a hipótese das relações ecológicas entre os seres vivos: harmônicas ou desarmônicas. A competição por nutrientes e espaço entre micro-organismos resulta na colonização de algumas espécies em detrimento de outras. Neste contexto, este estudo tem em vista explorar o potencial da relação desarmônica entre *Lactobacillus* spp. e *P. aeruginosa*, na tentativa de levantar evidências que justifiquem novos estudos que sugiram o uso de pré-bióticos, pró-bióticos e/ou pós-bióticos como **abordagem terapêutica não medicamentosa**. Uma abordagem com menor impacto sobre a seleção de linhagens resistentes, além de ampliar as chances de desfecho clínico favorável.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa com buscas de trabalhos científicos publicados no período entre 2017 a 2022. As consultas foram realizadas no primeiro semestre de 2023, nas bases de dados da *National Library of Medicine (PubMed)* e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). O processo de seleção dos artigos para análise de conteúdo foi baseado nos critérios de identificação, seleção, inclusão e exclusão seguindo o método PRISMA.²³ Foram empregados os seguintes descritores: “*Lactobacillus* and *Pseudomonas aeruginosa*”, “*Lactobacillus supernatant* and *Pseudomonas*” e “Butyrate sodium and *lactobacillus* combination”, usando o conectivo “AND”. Os critérios de inclusão analisaram a relevância de estudos que relatam a atividade microbicida do extrato de *Lactobacillus* na presença de bactérias e efeito do sobrenadante puro e em comparação ao uso de antibióticos. Os critérios de exclusão constituíram-se da repetição de artigos na base de dados, títulos e resumos que não contribuem com o tema abordado nesta revisão e trabalhos sem acesso livre (**Figura 1**).

Figura 1. Fluxograma PRISMA apresentando esquema de identificação e elegibilidade dos artigos, 2023.



Fonte: próprio autor (2023).

RESULTADOS

Foram incluídos 21 estudos (Figura 1) que contemplam a proposta desta revisão. Na etapa inicial, foram identificados 262 artigos no *PubMed* e 202 artigos na BVS. Após a busca, avaliou-se a duplicação de títulos, excluindo-se 19 artigos duplicados; em seguida, efetuou-se a análise dos títulos e resumos, considerando-se a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão.

De modo a explorar e discutir melhor, os estudos incluídos foram compilados na **tabela 1** a seguir. A construção dessa tabela foi arquitetada em tópicos: título pertencente ao artigo, autor/ano, pós-biótico e/ou pró-biótico, objetivo conforme descrito no estudo original e o resumo geral dos resultados obtidos.

Tabela 1. Compilado dos estudos incluídos, conforme o título, autor/ano, pós-biótico e/ou pró-biótico, objetivos e resultados, organizados em ordem alfabética ascendente.

Título	Autor/Data	Pós-biótico e/ou Pró-biótico	Objetivo	Inferência
Application of <i>Lactobacillus gasseri</i> 63 AM supernatant to <i>Pseudomonas aeruginosa</i> -infected wounds prevents sepsis in murine models of thermal injury and dorsal Excision	LENZMEIER et al., 2019 ²⁴	Pró-bióticos e pós-bióticos	Buscou-se a elaboração de uma abordagem terapêutica a base de probióticos, para o tratamento de infecções tópicas por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .	<i>Lactobacillus gasseri</i> inibiu crescimento de <i>P. aeruginosa</i> , impedindo o crescimento de biofilmes e eliminando os biofilmes parciais desenvolvidos.
Bacteriocin Production by <i>Lactobacilli</i> and their role as antibacterial tool	YOUNAS et al., 2022 ²⁵	Pós-bióticos	Triagem de probióticos (LAB) de amostras de carne de aves e picles de diferentes	A atividade antibacteriana foi verificada contra <i>P.</i>

<p>against common pathogens</p>			<p>fontes, para identificar e caracterizar <i>Lactobacillus</i> por testes bioquímicos e bioensaios, produção de bacteriocina e detectar genes que codificam bacteriocina em <i>Lactobacillus</i> spp. verificar a atividade antibacteriana de espécies de <i>Lactobacillus</i> contra bactérias patogênicas.</p>	<p><i>aeruginosa</i>, <i>E. coli</i> e <i>S. aureus</i>. Dessas, cinco cepas encontradas na carne de frango e seis cepas de pickles mostraram atividade antibacteriana de oito cepas contra bactérias patogênicas.</p>
<p>Bacteriocins: Properties and potential use as antimicrobials</p>	<p>DARBANDI et al., 2022 ²⁶</p>	<p>Pró-bióticos e pós-bióticos</p>	<p>Revisar a literatura sobre as propriedades das bacteriocinas como substituto da antibioticoterapia, seus efeitos antibacterianos em patógenos transmitidos por alimentos, seu impacto em bactérias resistentes a antibióticos e a identificação e extração de novas bacteriocinas contra patógenos intestinais.</p>	<p>Os resultados deste estudo descrevem as bacteriocinas como suplementos para antibióticos devido à sua alta estabilidade, sem efeitos colaterais e potencial para induzir um efeito sinérgico. Em combinação</p>

				<p>com antibióticos, as bacteriocinas atuam sinergicamente. Eles não apenas aumentam a eficiência dos antibióticos e evitam o surgimento de espécies resistentes, mas também reduzem os efeitos colaterais dos antibióticos, diminuindo a concentração necessária para eliminar as bactérias.</p>
<p>Beneficial effect of probiotics on <i>Pseudomonas aeruginosa</i>-infected intestinal epithelial cells through inflammatory IL-8 and antimicrobial peptide human beta-defensin-2 modulation</p>	<p>HUANG et al., 2020 ²⁷</p>	<p>Pró-biótico</p>	<p>Investigar como os probióticos atuam sobre a IL-8 e beta – defensina humana 2 (hBD-2) em células do epitélio intestinal infectados por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>.</p>	<p>Probióticos aumentaram a expressão de Hbd-2 e suprimiram a resposta de IL-8, quando administraram após a infecção por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>. Houve também o</p>

				aumento da proteína NOD1 induzida por <i>P. aeruginosa</i> e ativação de Akt.
Biofilm formation and antagonistic activity of <i>Lactocaseibacillus rhamnosus</i> (PTCC1712) and <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> (PTCC1745)	REZAEI et al., 2021 ²⁸	Pós-biótico	Descrever atividade inibitória de sobrenadante livre de células (CFS), células planctônicas, e forma de biofilmes de cepas de <i>Lactobacillus</i> (<i>L. rhamnosus</i> e <i>L. plantarum</i>) contra patógenos alimentares como <i>P. aeruginosa</i> e <i>Listeria monocytogenes</i> .	48h de incubação foi o melhor tempo para produzir biofilme. <i>L. monocytogenes</i> diminuiu cerca de 4,5 logs em comparação com o controle, e <i>P. aeruginosa</i> redução de crescimento de cerca de 2,13 log. a formação de biofilme de <i>L. monocytogenes</i> na presença de CFS de <i>L. rhamnosus</i> foi mais fraca do que <i>L. plantarum</i> CFS, mas seu efeito CFS na redução da

				população de <i>P. aeruginosa</i> foi o mesmo.
Comparison of the effects of <i>Lactobacillus plantarum</i> versus imipenem on infected burn wound healing	MOGHADAM et al., 2020 ²⁹	Pró-biótico e Pós-biótico	Comparar os efeitos de <i>L. plantarum</i> na forma de pellet celular bacteriano, sobrenadante e combinação de ambos, bem como o uso de imipenem, como estratégias terapêuticas para queimaduras infectadas de ratos.	Indicam que <i>L. plantarum</i> e seus subprodutos podem ser usados como uma alternativa aos antibióticos para tratar infecções ulcerosas causadas por bactérias resistentes.
Development of guar gum-based dual-layer wound dressing containing <i>Lactobacillus plantarum</i> : Rapid recovery and mechanically flexibility	KIM et al., 2022 ³⁰	Pró-biótico	Desenvolver um curativo de camada dupla (DLD) carregado com <i>Lactobacillus plantarum</i> com excelente recuperação de feridas e propriedades mecânicas.	<i>L. plantarum</i> lábil ao calor foi carregado com sucesso no DLD à base de goma de guar. Além disso, DLD à base de goma de guar contendo <i>L. plantarum</i> exibiu capacidade de intumescimento e elasticidade significativamente

				melhoradas em comparação com uma única camada de hidrogel.
Different Concentrations of <i>Lactobacillus acidophilus</i> cell free filtrate have differing anti-biofilm and immunomodulatory effects	WILSON et al., 2021 ³¹	Pró-biótico e Pós-biótico	Mostrar que <i>Lactobacillus acidophilus</i> é antimicrobiano e imunomodulador.	Fornecem evidências de que diferentes concentrações de <i>L. acidophilus</i> CFF possuem vários efeitos bactericidas, anti-biofilme e imunomoduladores. Isso é importante in vivo para avaliar o possível uso de <i>L. acidophilus</i> CFF em diferentes condições.
Do probiotics during in-hospital antibiotic treatment prevent colonization of gut microbiota with multi-drug-resistant bacteria? A randomized placebo-	WIEËRS et al., 2021 ³²	Pró-bióticos	Determinar se o tratamento com probióticos durante um tratamento com antibióticos poderia prevenir a colonização da microbiota intestinal com bactérias	O tratamento com a mistura pró-biótica levou a um declínio significativo na colonização com

controlled trial comparing <i>Saccharomyces</i> to a mixture of <i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , and <i>Saccharomyces</i>			multirresistentes.	<i>Pseudomonas</i> após o tratamento antibiótico.
Gastrointestinal microbiota disruption and risk of colonization with carbapenem-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in intensive care unit patients	PETTIGREW et al., 2019 ³³	Não informa	Descrever a microbiota gastrointestinal de pacientes de UTI. Examinar o impacto de antibióticos e outros medicamentos na microbiota GI e identificar marcadores taxonômicos associados à aquisição da colonização CRPA no trato GI.	Pacientes de UTI apresentaram baixos níveis de diversidade e alta abundância relativa de patobiontes. Piperacilina-tazobactam foi prescrito com mais frequência para pacientes com aquisição de colonização CRPA do que aqueles sem.
Inhibiting bacterial colonization on catheters: Antibacterial and antibiofilm activities of bacteriocins from <i>Lactobacillus plantarum</i> SJ33	MOHAPATRA & JEEVARATNA 2019 ³⁴	Pós-biótico	Avaliou o método preciso de purificação da bacteriocina de <i>Lactobacillus plantarum</i> subsp. <i>argenteratensis</i> SJ33, e sua caracterização e eficácia na inibição do biofilme em	Bacteriocina exibiu atividade de amplo espectro contra bactérias Gram positivas e Gram negativas, e

			cateteres urinários revestidos com bacteriocina.	<p>a análise SEM revelou a formação de poros na membrana. Ao tratar com várias enzimas, a bacteriocina mostrou-se sensível a proteases, o que confirmou sua natureza proteica. A bacteriocina mostrou sua aplicabilidade e em pH ácido no trato urinário. A atividade antibiofilme da bacteriocina estabeleceu sua importância na inibição do biofilme associada ao cateter contra <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e <i>Staphylococcus aureus</i>.</p>
Inhibitory effect of <i>Lactobacillus</i>	DALLAL et al., 2017 ³⁵	Pós-biótico	Determinar as propriedades	Os lactobacilos

<p><i>plantarum</i> and <i>Lb. fermentum</i> isolated from the faeces of healthy infants against non-fermentative bacteria causing nosocomial infections</p>			<p>antagônicas de <i>Lactobacillus plantarum</i> e <i>L. fermentum</i> isolado das fezes de crianças saudáveis contra bactérias não fermentadoras causadoras de infecções nosocomiais.</p>	<p>tiveram bons efeitos na prevenção do crescimento de <i>A. baumannii</i> e <i>P. aeruginosa</i>.</p>
<p>Lower respiratory tract microbial composition was diversified in <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ventilator-associated pneumonia patients</p>	<p>QI et al., 2018³⁶</p>	<p>Não informado</p>	<p>Caracterizar a microbiota LRT em pacientes com PAV por <i>P. aeruginosa</i> e explorar a relação entre a microbiota e o prognóstico do paciente.</p>	<p>A composição microbiana LRT de pacientes com PAV por <i>P. aeruginosa</i> foi significativamente diferente de pacientes intubados não infectados e mostrou diferenças individuais significativas, formando dois grupos.</p>
<p>Microencapsulation of reuterin to enhance long-term efficacy against food-borne pathogen <i>Listeria monocytogenes</i></p>	<p>MISHRA et al., 2018³⁷</p>	<p>Pós-biótico</p>	<p>Microencapsular a reuterina produzida pela cepa <i>Lactobacillus reuteri</i> BPL-36 para sua eficácia a longo prazo contra o patógeno de origem alimentar</p>	<p>Indicaram que as características de liberação de reuterina das partículas encapsuladas eram</p>

			<i>Listeria monocytogenes.</i>	dependentes do pH. As características de liberação não foram afetadas pelo armazenamento de reuterina encapsulada a 4°C por 2 semanas.
Multifunctional acidocin 4356 combats <i>Pseudomonas aeruginosa</i> through membrane perturbation and virulence attenuation: Experimental results confirm molecular dynamics simulation	MODIRI et al., 2020 ³⁸	Pós-biótico	Avaliar um novo peptídeo antimicrobiano isolado de <i>Lactobacillus acidophilus</i> ATCC 4356, para que pudesse ver se teria potencial de neutralização de biofilmes e as células planctônicas de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .	Os resultados suportam o potencial terapêutico da ACD para o tratamento de infecções por <i>Pseudomonas</i> .
pH-dependent inhibition of AHL-mediated quorum sensing by cell-free supernatant of lactic acid bacteria in <i>Pseudomonas aeruginosa</i> PAO1	RANA et al., 2020 ³⁹	Pós-biótico	Tem como objetivo avaliar a inibição da detecção de quórum mediada por AHL por sobrenadante livre de células de bactérias lácticas em <i>P. aeruginosa</i> .	A forte atividade anti-biofilme e a inibição do <i>quorum sensing</i> causada por bactérias lácticas contra <i>P. aeruginosa</i> podem ser devidas ao pH ácido e à

				<p>presença da forma ativa dos metabólitos. Isso é confirmado pela diminuição na liberação de sinais autoindutores (AHL), expressão de genes autoindutores da sintase (LasI & RhII) e atividade da elastase de <i>P. aeruginosa</i>.</p>
<p>Priming with intranasal <i>Lactobacilli</i> prevents <i>Pseudomonas aeruginosa</i> acute pneumonia in mice</p>	<p>FANGOUS et al., 2021 ⁴⁰</p>	<p>Pró-biótico</p>	<p>Avaliar os efeitos de isolados clínicos de <i>Lactobacillus in vivo</i>, por meio de administração intranasal, em modelo murino de pneumonia por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>.</p>	<p>Foram rastreados <i>in vitro</i> 50 isolados clínicos pulmonares de <i>Lactobacillus</i> quanto à sua capacidade de diminuir a síntese de dois fatores de virulência dependentes de <i>quorum sensing</i> (elastase e piocianina)</p>

				<p>produzidos por <i>P. aeruginosa</i> cepa PAO1. Os resultados demonstraram que a preparação intranasal com lactobacilos atua como profilaxia e evita complicações fatais causadas pela pneumonia por <i>P. aeruginosa</i> em camundongos.</p>
<p>Separate and synergic effects of <i>Lactobacillus uvarum</i> LUHSS245 and arabinogalactan on the in vitro antimicrobial properties as well as on the fecal and metabolic profile of newborn calves</p>	<p>ZAVISTANA VICIUTE et al., 2020 ⁴¹</p>	<p>Pró-biótico</p>	<p>Avaliar a influência da cepa <i>Lactobacillus uvarum</i> LUHS245, ARB, e sua combinação em parâmetros de saúde, incluindo bioquímica sanguínea e microbiologia fecal de bezerros recém-nascidos.</p>	<p>A suplementação de LUHS245 e ARB, isoladamente ou em conjunto, reduziu a contagem bacteriana total nas fezes e reduziu as concentrações de lactato e alanina</p>

				aminotransferase sérica no sangue.
Antimicrobial potential of <i>Lactobacillus plantarum</i> strains isolated from Slovak raw sheep milk cheeses	VATAŠČINO VÁ et al., 2020 ⁴²	Pró-biótico e Pós-biótico	Selecionar as cepas de <i>Lactobacillus plantarum</i> isoladas do tradicional queijo de leite de ovelha cru eslovaco para seu potencial inibitório.	As cepas <i>L. plantarum</i> L5, L19, L20 e L22 mostram suficiente atividade antibacteriana <i>in vitro</i> contra um amplo espectro de patógenos de origem alimentar, incluindo as cepas selvagens de <i>S. aureus</i> .
Sodium butyrate inhibits planktonic cells and biofilms of <i>Trichosporon</i> spp.	DE AGUIAR CORDEIRO et al., 2019 ⁴³	Pós-bióticos	Avaliar o efeito do butirato de sódio (NaBut) - um fármaco inibidor da histona desacetilase - sobre cepas clínicas de <i>Trichosporon</i> spp.	Mostrou que o NaBut é um inibidor do crescimento planctônico de <i>T. asahii</i> e <i>T. inkin</i> , interferindo na filamentação de ambas as espécies. Além disso, foi demonstrado que o NaBut afeta a adesão, desenvolvim

				ento e maturação dos biofilmes de <i>T. asahii</i> e <i>T. inkin</i> .
Topical Treatment of Second-Degree Burn Wounds with <i>Lactobacillus plantarum</i> Supernatant: Phase I Trial	MOGHADAM et al., 2022 ⁴⁴	Pós-biótico	Investigar se o tratamento com <i>L.plantarum</i> possui potencial antimicrobiano em feridas de segundo grau.	<i>L. plantarum</i> podem ser considerados uma possível opção de tratamento tópico no caso de queimaduras de segundo grau.

Fonte: próprio autor (2023)

DISCUSSÃO

***Lactobacillus* e a modulação da microbiota**

A disbiose da microbiota intestinal quando se instala ocasiona em efeitos prejudiciais ao hospedeiro. O mecanismo por trás dos malefícios da disbiose ocorre quando micro-organismos que colonizam normalmente aquele sistema (homeostasia) começam a declinar; assim micro-organismos patogênicos assumem aquela área, desestabilizando o equilíbrio. Pacientes internados em UTI apresentam uma microbiota com predomínio de patógenos, fato que pode ser explicado pelo uso de antibióticos ou medicamentos como os opioides.³³

São inúmeros os estudos acerca de mecanismos de combate a esses variados micro-organismos patogênicos. Uma das estratégias que surgiu e vem ganhando espaço é o uso de *Lactobacillus* spp. como uma nova abordagem terapêutica complementar. Um estudo analisou a administração de cepa de *Lactobacillus uvarum* LUHS245, isolados de centeio integral fermentado, em modelos animais, demonstrando possuir efeito contra patógenos importantes como, por exemplo, o gênero *Pseudomonas*.⁴¹ Ainda, outro estudo aponta que cepas de *L.*

plantarum isoladas de queijos apresentaram efeitos sobre micro-organismos causadores de doença em humanos.⁴²

Na literatura são descritos efeitos imunomoduladores dos pró-bióticos.³¹ Algumas espécies de *Lactobacillus* apresentaram efeito inibidor sobre *P. aeruginosa*, por estímulo do sistema imunológico, por meios de citocinas e expressão de mRNA.²⁷ No estudo de Fangous e colaboradores (2021)⁴⁰ foram testados *priming* de diferentes espécies de *Lactobacillus*, administrados via intranasal em camundongos, resultando em sobrevida dos animais, no qual o sistema imunológico teve alterações como redução no recrutamento de neutrófilos, citocinas e quimiocinas. A produção de IL-10, uma citocina anti-inflamatória, também foi aumentada.

***Lactobacillus* spp. — potencial terapêutico**

Isolados de *L.platarum* e *L. fermentum*, proveniente de fezes de crianças, demonstraram efeitos contra crescimentos de patógenos.³⁵ Estudos empregando sobrenadantes livre de células de *L. rhamnosus* e *L. platarum* conseguiram inibir o crescimento de *P. aeruginosa*. Ademais, essas duas espécies de *Lactobacillus* conseguiram afetar a formação de biofilmes, um fator ainda mais relevante no tocante a colonização de *P. aeruginosa*. Outra bactéria também avaliada no estudo foi *Listeria monocytogenes*.²⁸

Em um estudo recente, *P. aeruginosa* demonstrou ser sensível a certos tipos de pós-bióticos. Tal fato foi observado sobre o fator de virulência para *quorum sensing*, mediado por N-acil homoserina lactona (AHL), que na presença de pós-bióticos produzidos por bactérias lácticas como *L. rhamnosus* e *L. fermentum*, teve o mecanismo de *quorum* prejudicado.³⁹

A inibição da formação de biofilmes de patógenos relevantes, empregando espécies de *Lactobacillus*, pode ser explicada pela expressão de compostos produzidos e secretados, como as bacteriocinas, um potente antibacteriano, e mecanismos de imunidade específica. A maioria das bacteriocinas são pequenas moléculas catiônicas com características hidrofóbicas ou anfifílicas. O mecanismo pelo qual essas bacteriocinas agem sobre os patógenos são por inibição da biossíntese de parede celular, permeabilidade de membrana citoplasmática e interferindo nas vias metabólicas.²⁶ É provável que na composição dos pós-bióticos de algumas espécies de *Lactobacillus* haja quantidades expressivas de bacteriocinas, o que poderia explicar parte do efeito observado pelos estudos.

A retuterina é um composto antimicrobiano produzido através da fermentação aeróbica do glicerol. A retuterina, um outro tipo de bacteriocina, demonstrou ter eficácia contra espécies como *E. coli*, *L. monocytogenes* e *P. aeruginosa*.³⁷

Outro exemplo de metabólito produzido por espécies de *Lactobacillus*, que apresenta ação antimicrobiana contra *P. aeruginosa*, é a acidocina 4356, um peptídeo antimicrobiano produzido pela espécie *L. acidophilus*, o qual apresenta capacidade de inibição dos fatores de virulências, morte do micro-organismo e degradação de biofilmes.³⁸

Lactobacillus são investigados em conjunto com diferentes tipos de antibióticos. Estudos já demonstram que espécies de *Lactobacillus* associadas a antibióticos favoreceram o tratamento contra a colonização da microbiota intestinal de bactérias multirresistentes, como, por exemplo, *P. aeruginosa*.³²

Infecções por *P. aeruginosa* são potencialmente agravantes para pacientes que fazem o uso de ventilação mecânica, devido aos riscos de pneumonia associada à ventilação (PAV). Pacientes com predomínio de *P. aeruginosa* estão relacionados com uma maior tendência a gravidade da pneumonia, enquanto pacientes com predomínio de espécies de *Lactobacillus* estava relacionado a uma melhora do quadro clínico.³⁶

Em relação à colonização de cateteres, evidências apontam que cepas de *L. plantarum* SJ33 purificados para posterior obtenção de bacteriocinas, obtiveram efeitos na inibição do crescimento bacteriano e formação de biofilmes de *P. aeruginosa* em cateteres urinários.³⁴

Outro relevante, talvez o mais grave, problema ocasionado por *P. aeruginosa* são as infecções em feridas, principalmente em pacientes queimados grupo mais suscetível a essa infecção. O sobrenadante de *L. plantarum* demonstrou auxiliar na cura de feridas proveniente de queimaduras, reduzindo a inflamação e acelerando o processo de cicatrização. Isso por conta do seu potencial imunomodulador e antimicrobiano, indicando que o uso de *L. plantarum* pode ser uma nova alternativa adjuvante ao uso de antibióticos.²⁹

Lactobacillus gasseri também apresentou efeito contra contaminação/infecção ocasionada por *P. aeruginosa*. O sobrenadante da cepa de *L. gasseri* 63 AM inibiu o desenvolvimento de biofilmes e ainda eliminou os que estavam pré-desenvolvidos, usando a metodologia em microplaca de 24 poços e infectando os modelos murinos com *P. aeruginosa* no local da ferida, observou-se que a cepa de *L. gasseri* 63 AM preveniu a ocorrência de sepse.²⁴

Modelos de terapêuticas para os mais diversificados tipos de infecções estão em desenvolvimento. Curativos à base de extratos de *Lactobacillus* é um dos possíveis exemplos de tratamentos “chave” para infecções de micro-organismos que afetam essa região. Estudos indicaram que *L. plantarum*, pela produção de suas bacteriocinas e ácidos orgânicos, auxiliam no efeito antimicrobiano e no processo de cicatrização de feridas, apresentando ser eficaz contra *P. aeruginosa*.³⁰

Sobrenadante de *L. plantarum* apresentou ser eficaz em feridas ocasionadas por queimaduras. A elaboração de pomada a base de *L. plantarum* obteve êxito no tratamento em queimaduras de segundo grau, principalmente sobre bactérias multirresistentes (MDR). Verificou-se que o uso desses pós-bióticos, além de ajudar no processo de cicatrização, diminuíram o surgimento de resistência em comparação ao uso com antibióticos.⁴⁴

Em conjunto, os trabalhos analisados evidenciam que os lactobacilos apresentam um potencial terapêutico, podendo ser utilizados em condutas clínicas, principalmente por não acelerar a resistência antimicrobiana e por favorecerem a diminuição dos efeitos negativos causados por patógenos.

Potencial do Butirato de Sódio como agente pré-biótico ou pós-biótico.

O butirato de sódio (NaBut) é um ácido graxo de cadeia curta, resultado do produto final da fermentação sacarolítica de polissacarídeos complexos, não digeríveis, por bactérias anaeróbicas.⁴³ Assim, por se tratar do produto do metabolismo de algumas bactérias, ou mesmo por servir de alimento para tais, poderia ser classificado tanto com um pré-biótico ou como um pós-biótico. Além disso, NaBut dispõe de múltiplas propriedades, uma delas é ser um inibidor histona deacetilase, podendo alterar a conformação da cromatina.⁴⁴ Testes *in vitro* evidenciaram um papel inibidor de crescimento de determinados micro-organismos, por meio da metodologia de Concentração Inibitória Mínima (CIM). Butirato de sódio também conseguiu inibir a formação de biofilmes de algumas espécies de micro-organismos patogênicos.⁴⁴

Muito embora ainda não haja dados sobre o efeito de NaBut sobre crescimento de *P. aeruginosa*, é evidente que em outros modelos há um potencial inibitório, tanto do crescimento de patógenos, quanto dos fatores de virulência associados. Destarte, dadas as propriedades antioxidantes, antineoplásicas, anti-inflamatórias e antimicrobianas do NaBut⁴⁵, é razoável

pressupor que este composto seria uma abordagem interessante a ser investigada em associação com pós-bióticos de *Lactobacillus* spp. sobre *P. aeruginosa*.

CONCLUSÃO

Com base nos achados apresentados neste estudo, compreende-se que o uso de *Lactobacillus* spp. é seguro, além de se apresentarem como uma promissora abordagem terapêutica, capaz de auxiliar no controle e tratamento de infecções por micro-organismos resistentes, como as causadas por *P. aeruginosa*.

Dados ainda escassos sugerem que além dos pró-bióticos terem um potencial terapêutico não medicamentoso, seus produtos metabólicos, denominados pós-bióticos, também são promissores para o mesmo fim. Na vanguarda deste tema, os pós-bióticos podem ter amplas vertentes de pesquisa, particularmente por não se tratar de micro-organismos vivos que precisam estarem viáveis para colonizar a região alvo, podendo, assim, serem veiculados em diferentes formulações farmacêuticas. Ademais, pós-bióticos podem conter moléculas com ação antimicrobiana e regulatórias *inter-espécies*.

Não obstante, é imprescindível a necessidade de novos estudos, especialmente estudos clínicos que visem elucidar as propriedades biológicas por trás do tema, de modo a permitir melhor compreensão da interação entre esses micro-organismos e suas funções complementares à saúde.

Indubitavelmente, os pró-bióticos e seus produtos podem ser complementos importantes para auxiliar em abordagens clínicas existentes, especialmente ao considerar o menor impacto da pressão seletiva deste tratamento sobre linhagens resistentes. A relação desarmônica entre *Lactobacillus* spp. e *P. aeruginosa* pode e deve ser mais bem explorada, haja vista que novos fármacos podem ser isolados a partir do estudo molecular da composição dos pós-bióticos de algumas espécies de *Lactobacillus*, capazes de inibir ou reduzir o crescimento deste patógeno.

AGRADECIMENTOS

A Universidade de Brasília, ao Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical e ao Laboratório de Microbiologia e Imunologia Clínica (LabMIC) no Departamento de Farmácia - UnB.

REFERÊNCIAS

1. ARAÚJO, Beatriz Torres; PEREIRA, Daniella Cristina Rodrigues. Políticas para controle de infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) no Brasil, 2017. *Comunicação em Ciências da Saúde*, Brasília, v. 28, n. 3/4, p. 333 -342, 2017.
2. ESCOLÀ-VERGÉ, Laura; LOS-ARCOS, Ibai; ALMIRANTE, Benito. Nuevos antibióticos para el tratamiento de las infecciones por microorganismos multirresistentes. *Medicina Clínica*, v. 154, n. 9, p. 351-357, 2020.
3. FIGUEREDO, Ana Catarina Fernandes et al. Pseudomonas aeruginosa: panorama do perfil de resistência aos carbapenêmicos no Brasil. *Brazilian Journal of Development*, v. 7, n. 1, p. 9661-9672, 2021.
4. SKARIYACHAN, Sinosh et al. Recent perspectives on the molecular basis of biofilm formation by Pseudomonas aeruginosa and approaches for treatment and biofilm dispersal. *Folia microbiologica*, v. 63, p. 413-432, 2018.
5. LIMA, Jailton Lobo da Costa et al. Análise da produção de biofilme por isolados clínicos de Pseudomonas aeruginosa de pacientes com pneumonia associada à ventilação mecânica. *Revista Brasileira de terapia intensiva*, v. 310-316, 2017.
6. MAINZ, Jochen Georg et al. Colonização por Pseudomonas aeruginosa nas vias aéreas superiores e inferiores de uma criança com fibrose cística: a abordagem meticulosa de um pai para uma erradicação bem-sucedida. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 45, 2019.
7. SAEKI, Erika Kushikawa et al. Pesquisa fenotípica dos fatores de virulência em Pseudomonas aeruginosa isolados de água de abastecimento público. *Scientia Plena*, v. 16, n. 6, 2020.
8. AZAM, Mohd W.; KHAN, Asad U. Updates on the pathogenicity status of Pseudomonas aeruginosa. *Drug discovery today*, v. 24, n. 1, p. 350-359, 2019.
9. MARONEZE, Mariana Manzoni et al. A tecnologia de remoção de fósforo: Gerenciamento do elemento em resíduos industriais. *Revista Ambiente & Água*, v. 9, p. 445-458, 2014.
10. SILVA, Shênia CFL et al. Qualidade microbiológica de águas minerais. *Food Science and Technology*, v. 23, p. 190-194, 2003.
11. FIGUEIREDO, Deuseli Quaresma de et al. Detecção de metalo-beta-lactamases em amostras hospitalares de Pseudomonas aeruginosa e Acinetobacter baumannii. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 45, p. 177-184, 2009.

12. STRATEVA, Tanya; YORDANOV, Daniel. Pseudomonas aeruginosa—a phenomenon of bacterial resistance. *Journal of medical microbiology*, v. 58, n. 9, p. 1133-1148, 2009.
13. DE OLIVEIRA, David MP et al. Antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. *Clinical microbiology reviews*, v. 33, n. 3, p. 10.1128/cmr.00181-19, 2020.
14. JEAN, Shio-Shin; HARNOD, Dorji; HSUEH, Po-Ren. Global threat of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, v. 12, p. 236, 2022.
15. DE SOUSA, Telma et al. Genomic and Metabolic Characteristics of the Pathogenicity in Pseudomonas aeruginosa. *International journal of molecular sciences*, v. 22, n. 23, p. 12892, 2021.
16. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA), Comunicado de Risco GVIMS/GGGTES/ANVISA nº01/2021.
17. KONEMAN, ELMER W. et al. Koneman, diagnóstico microbiológico: texto e atlas colorido. 6th. ed., Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2008.
18. SECRETARIA DE SAÚDE DO GOVERNO FEDERAL (SES), Relatório GRSS nº04-2020 - Análise RM - IRAS 2019.
19. ZHENG, Danping; LIWINSKI, Timur; ELINAV, Eran. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell research*, v. 30, n. 6, p. 492-506, 2020.
20. FURUSAWA, Yukihiko et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature*, v. 504, n. 7480, p. 446-450, 2013.
21. BRANDAO, Fabiana AS et al. Histone deacetylases inhibitors effects on Cryptococcus neoformans major virulence phenotypes. *Virulence*, v. 6, n. 6, p. 618-630, 2015.
22. SAAD, Susana Marta Isay. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 42, p. 1-16, 2006.
23. GALVÃO, Taís Freire; PANSANI, Thais de Souza Andrade; HARRAD, David. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiologia e serviços de saúde*, v. 24, p. 335-342, 2015.
24. LENZMEIER, Taylor D. et al. Application of Lactobacillus gasseri 63 AM supernatant to Pseudomonas aeruginosa-infected wounds prevents sepsis in murine models of thermal injury and dorsal excision. *Journal of medical microbiology*, v. 68, n. 10, p. 1560-1572, 2019.
25. YOUNAS, Samina et al. Bacteriocin Production by Lactobacilli and Their Role as Antibacterial Tool against Common Pathogens. *Journal of Oleo Science*, v. 71, n. 4, p. 541-550, 2022.
26. DARBANDI, Atieh et al. Bacteriocins: Properties and potential use as antimicrobials. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, v. 36, n. 1, p. e24093, 2022.
27. HUANG, Fu-Chen; LU, Yi-Ting; LIAO, Yu-Hsuan. Beneficial effect of probiotics on Pseudomonas aeruginosa–infected intestinal epithelial cells through inflammatory IL-8 and antimicrobial peptide human beta-defensin-2 modulation. *Innate Immunity*, v. 26, n. 7, p. 592-600, 2020.
28. REZAEI, Zeinab; KHANZADI, Saeid; SALARI, Amir. Biofilm formation and antagonistic activity of Lactobacillus rhamnosus (PTCC1712) and Lactiplantibacillus plantarum (PTCC1745). *AMB Express*, v. 11, n. 1, p. 1-7, 2021.
29. MOGHADAM, Somayeh Soleymanzadeh et al. Comparison of the effects of Lactobacillus plantarum versus imipenem on infected burn wound healing. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*, v. 34, p. 94, 2020.

30. KIM, Jung Suk et al. Development of guar gum-based dual-layer wound dressing containing *Lactobacillus plantarum*: Rapid recovery and mechanically flexibility. *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 221, p. 1572-1579, 2022.
31. WILSON, Rachael M.; WALKER, Jean M.; YIN, Kingsley. Different Concentrations of *Lactobacillus acidophilus* cell free filtrate have differing anti-biofilm and immunomodulatory effects. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, p. 864, 2021.
32. WIEËRS, Grégoire et al. Do probiotics during in-hospital antibiotic treatment prevent colonization of gut microbiota with multi-drug-resistant bacteria? A randomized placebo-controlled trial comparing *Saccharomyces* to a mixture of *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, and *Saccharomyces*. *Frontiers in Public Health*, v. 8, p. 578089, 2021.
33. PETTIGREW, Melinda M. et al. Gastrointestinal microbiota disruption and risk of colonization with carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care unit patients. *Clinical Infectious Diseases*, v. 69, n. 4, p. 604-613, 2019.
34. MOHAPATRA, Amrita Ray; JEEVARATNAM, Kadirvelu. Inhibiting bacterial colonization on catheters: Antibacterial and antibiofilm activities of bacteriocins from *Lactobacillus plantarum* SJ33. *Journal of global antimicrobial resistance*, v. 19, p. 85-92, 2019.
35. DALLAL, MM Soltan et al. Inhibitory effect of *Lactobacillus plantarum* and *Lb. fermentum* isolated from the faeces of healthy infants against nonfermentative bacteria causing nosocomial infections. *New microbes and new infections*, v. 15, p. 9-13, 2017.
36. QI, Xiaoling et al. Lower respiratory tract microbial composition was diversified in *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia patients. *Respiratory Research*, v. 19, n. 1, p. 1-12, 2018.
37. MISHRA, Santosh Kumar et al. Microencapsulation of reuterin to enhance long-term efficacy against food-borne pathogen *Listeria monocytogenes*. *3 Biotech*, v. 8, p. 1-7, 2018.
38. MODIRI, Sima et al. Multifunctional acidocin 4356 combats *Pseudomonas aeruginosa* through membrane perturbation and virulence attenuation: Experimental results confirm molecular dynamics simulation. *Applied and Environmental Microbiology*, v. 86, n. 10, p. e00367-20, 2020.
39. RANA, Shikha et al. pH-dependent inhibition of AHL-mediated quorum sensing by cell-free supernatant of lactic acid bacteria in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *Microbial pathogenesis*, v. 142, p. 104105, 2020.
40. FACCHIN, Sonia et al. Microbiota changes induced by microencapsulated sodium butyrate in patients with inflammatory bowel disease. *Neurogastroenterology & Motility*, v. 32, n. 10, p. e13914, 2020.
41. ZAVISTANAVICIUTE, Paulina et al. Separate and synergic effects of *Lactobacillus uvarum* LUHSS245 and arabinogalactan on the in vitro antimicrobial properties as well as on the fecal and metabolic profile of newborn calves. *Animals*, v. 10, n. 4, p. 593, 2020.
42. VATAŠČINOVÁ, T. et al. Antimicrobial potential of *Lactobacillus plantarum* strains isolated from Slovak raw sheep milk cheeses. *Journal of dairy science*, v. 103, n. 8, p. 6900-6903, 2020.
43. DE AGUIAR CORDEIRO, Rossana et al. Sodium butyrate inhibits planktonic cells and biofilms of *Trichosporon* spp. *Microbial pathogenesis*, v. 130, p. 219-225, 2019.

44. MOGHADAM, Somayeh Soleymanzadeh et al. Topical Treatment of Second-Degree Burn Wounds with *Lactobacillus plantarum* Supernatant: Phase I Trial. *Iranian Journal of Pathology*, v. 17, n. 4, p. 460, 2022
45. PARK, Miri et al. Role of postbiotics in diet-induced metabolic disorders. *Nutrients*, v. 14, n. 18, p. 3701, 2022.
46. FANGOUS, Marie-Sarah et al. Priming with intranasal lactobacilli prevents *Pseudomonas aeruginosa* acute pneumonia in mice. *BMC microbiology*, v. 21, n. 1, p. 1-11, 2021.
47. STUMPF, Friederike. A look at the smelly side of physiology: transport of short chain fatty acids. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, v. 470, n. 4, p. 571-598, 2018.