



INIBIÇÃO DE CEPAS DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS POR METABÓLITOS SECUNDÁRIOS DE STREPTOMYCES SP.

INHIBITION OF STAPHYLOCOCCUS AUREUS STRAINS BY SECONDARY METABOLITES OF STREPTOMYCES SP.

Gessiane dos Santos de Souza  , Universidade Ceuma, São Luís, Maranhão, Brasil.
Weldson Ricardo Silva Gomes  , Universidade Ceuma, São Luís, Maranhão, Brasil.
Ana Thalia Sousa Carvalho  , Universidade Ceuma, São Luís, Maranhão, Brasil.
Vitor da Silva Moraes  , Universidade Ceuma, São Luís, Maranhão, Brasil.
Matheus Silva Alves  , Universidade Ceuma, São Luís, Maranhão, Brasil.
Camila Guerra Martinez  , Universidade Ceuma, São Luís, Maranhão, Brasil.

INIBIÇÃO DE CEPAS DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* POR METABÓLITOS SECUNDÁRIOS DE *STREPTOMYCES* SP.

INHIBITION OF *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* STRAINS BY SECONDARY METABOLITES OF *STREPTOMYCES* SP.

Gessiane dos Santos de Souza , Universidade Ceuma, São Luís, Maranhão, Brasil.¹
Weldson Ricardo Silva Gomes , Universidade Ceuma, São Luís, Maranhão, Brasil.²
Ana Thalia Sousa Carvalho , Universidade Ceuma, São Luís, Maranhão, Brasil.³
Vitor da Silva Moraes , Universidade Ceuma, São Luís, Maranhão, Brasil.⁴
Matheus Silva Alves , Universidade Ceuma, São Luís, Maranhão, Brasil.⁵
Camila Guerra Martinez , Universidade Ceuma, São Luís, Maranhão, Brasil.⁶

Resumo: *Streptomyces* é reconhecido pela capacidade de produzir compostos bioativos com ação antimicrobiana. Este estudo, avaliou a atividade de metabólitos de *Streptomyces* sp., frente a cepas clínicas de *Staphylococcus aureus*. O extrato foi obtido por fermentação submersa, seguido por testes de atividade antimicrobiana, difusão em ágar e determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Bactericida Mínima (CBM). Foram testadas cepas padrões ATCC 25923; ATCC 29213 e clínica IC 2141. O extrato apresentou halos de inibição variando entre $17 \pm 0,82$ mm e 19.33 ± 1.15 mm. As análises da CIM e CBM revelaram atividade inibitória e bactericida significativa, com destaque para a cepa IC 2141 (CIM e CBM de 625 µg/mL). Os resultados demonstram que o *Streptomyces* produz metabólitos com potencial antibacteriano, inclusive contra cepas resistentes a antibióticos convencionais. Conclui-se que actinobactérias representam uma fonte promissora de compostos bioativos, reforçando a importância da bioprospecção microbiana no desenvolvimento de alternativas terapêuticas.

Palavras-chave: Metabólitos; Resistência Bacteriana; Compostos Bioativos.

Abstract: *Streptomyces* is well known for its ability to produce bioactive compounds with antimicrobial activity. This study evaluated the activity of metabolites produced by *Streptomyces* sp. against clinical strains of *Staphylococcus aureus*. The extract was obtained through submerged fermentation, followed by antimicrobial activity assays, including agar diffusion, Minimum Inhibitory Concentration (MIC), and Minimum Bactericidal Concentration (MBC) determination. Standard strains ATCC 25923, ATCC 29213, and clinical isolate IC 2141 were tested. The extract exhibited inhibition zones ranging from 17 ± 0.82 mm to 19.33 ± 1.15 mm. MIC and MBC analyses revealed significant inhibitory and bactericidal activity, particularly against strain IC 2141 (MIC and MBC of 625 µg/mL). These results demonstrate that *Streptomyces* produces metabolites with antibacterial potential, including activity against strains resistant to conventional antibiotics. It is concluded that actinobacteria represent a promising source of bioactive compounds, reinforcing the importance of microbial bioprospecting in the development of therapeutic alternatives.

¹ Programa de Mestrado em Biociências Aplicadas à Saúde, Universidade Ceuma, São Luís, Maranhão. E-mail: santosgessiane33@gmail.com

² Programa de Mestrado em Biociências Aplicadas à Saúde, Universidade Ceuma, São Luís, Maranhão. E-mail: ricksilva483@gmail.com

³ Discente do curso de Graduação em Biomedicina, Universidade Ceuma, São Luís, Maranhão. E-mail: anathaliasousa17@gmail.com

⁴ Discente do curso de Graduação em Biomedicina, Universidade Ceuma, São Luís, Maranhão. E-mail: vitorsilvamoraesbiomed@gmail.com

⁵ Docente do Programa de Mestrado em Biociências Aplicadas à Saúde, Universidade Ceuma, São Luís, Maranhão. E-mail: matheus004839@ceuma.com.br

⁶ Docente do Programa de Mestrado em Biociências Aplicadas à Saúde, Universidade Ceuma, São Luís, Maranhão. E-mail: camila005150@ceuma.com.br

Keywords: Metabolites; Bacterial Resistance; Bioactive Compounds.

INTRODUÇÃO

As actinobactérias, particularmente aquelas pertencentes ao gênero *Streptomyces*, vêm sendo amplamente reconhecidas por sua capacidade de produzir compostos bioativos com elevado potencial biotecnológico, especialmente no contexto do combate à resistência antimicrobiana (Selim *et al.*, 2021, p. 72).

Esses microrganismos são bactérias aeróbias Gram-positivas, pertencentes à ordem Actinomycetales, caracterizadas por um crescimento filamentoso e pela formação de micélio aéreo (Quinn *et al.*, 2020, p. 1040–8; Cao *et al.*, 2024, p. 2-16). São frequentemente isoladas de ambientes diversos, como plantas em decomposição, sedimentos e fezes de animais, sendo o solo sua principal fonte natural (Lacey *et al.*, 2022, p. 887).

Além disso, possuem grande importância ecológica no processo de decomposição da matéria orgânica incluindo lignina, polímeros recalcitrantes e resíduos agrícolas, destacam-se por sua capacidade de sintetizar uma ampla variedade de metabólitos secundários, como enzimas, inibidores enzimáticos, antifúngicos e, principalmente, antibióticos amplamente utilizados na indústria farmacêutica (Azimi *et al.*, 2018, p. 41; De Simeis *et al.*, 2021, p. 483).

O gênero *Streptomyces* representa o grupo mais expressivo dentro das actinobactérias em termos de biossíntese de compostos com atividade biológica (Ayswaria *et al.*, 2020, p. 750-758). Esses microrganismos apresentam uma morfologia diferenciada, com hifas capazes de formar cadeias de esporos, os quais, apesar de metabolicamente menos ativos e não termorresistentes, conferem certa resistência à degradação por enzimas e substratos (Xu *et al.*, 2022, p. 100022).

Ademais, uma das suas propriedades mais notáveis desse gênero é a produção de metabólitos secundários com atividades antivirais, antitumorais, anti-hipertensivas e, principalmente, antimicrobianas (Olanrewaju *et al.*, 2019, p. 1179; Azevedo *et al.*, 2024, p. 476).

Dentre os antibióticos produzidos por *Streptomyces*, destacam-se classes como aminoglicosídeos, tetraciclinas, glicopeptídeos, β -lactâmicos, macrolídeos, nucleosídeos, peptídeos, polienos e poliésteres (Gnanasekaran *et al.*, 2023, p. 102938). Além disso, apresentam aplicações terapêuticas antifúngicas tanto na medicina quanto na agricultura, sendo responsáveis pela produção de compostos como nistatina, anfotericina B e filipina (Alves *et al.*, 2021, p. 1-77).

A diversidade química dos metabólitos produzidos por *Streptomyces* constitui um vasto reservatório para o desenvolvimento de novos produtos biotecnológicos, especialmente em um cenário global marcado pelo aumento da resistência bacteriana (Hug *et al.*, 2018, p. 44).

Adicionalmente, a resistência antimicrobiana (RAM) tem se tornado uma das maiores ameaças à saúde pública mundial, impulsionada tanto por fatores intrínsecos relacionados à estrutura e fisiologia natural das bactérias quanto por fatores adquiridos, geralmente associados ao uso indiscriminado de antibióticos (Iskandar *et al.*, 2020, p. 372;

Galgano *et al.*, 2025, p. 222). Essa dinâmica favorece o surgimento de cepas resistentes, inclusive daquelas previamente suscetíveis aos tratamentos convencionais (Rosini *et al.*, 2020, p. 1048).

O avanço dessa problemática, compromete os progressos conquistados nas últimas décadas no controle de doenças infecciosas, representando um desafio estrutural ao cumprimento do Objetivo de Desenvolvimento Sustentável nº 3 (ODS 3) da ONU, que busca assegurar uma vida saudável e promover o bem-estar para todos, em todas as idades (Ferdinand *et al.*, 2023, p. 11)

Nesse contexto, destaca-se a importância de buscar alternativas terapêuticas eficazes frente aos patógenos multirresistentes. Um exemplo emblemático dessa problemática é o *Staphylococcus aureus*, especialmente suas cepas resistentes à meticilina (MRSA), que apresentam resistência a múltiplas classes de antibióticos e estão associadas a infecções tanto hospitalares quanto comunitárias (Cheung *et al.*, 2021; Bojek; Rózska; Sadowska, 2022, p. 948).

Embora esses microrganismos, façam parte da microbiota normal da pele e mucosas humanas, se tornam patogênicos em situações de desequilíbrio imunológico ou quando barreiras naturais do organismo são comprometidas (Plumet *et al.*, 2022, p. 907314; Costa *et al.*, 2022). Nessas condições, pode causar desde infecções cutâneas leves até quadros graves, como pneumonia, septicemia e endocardite, afetando humanos e animais (Costa *et al.*, 2022, p. 599).

Frente a esse cenário alarmante, a exploração do potencial bioativo de actinobactérias representa uma estratégia promissora para o desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos. Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo investigar a atividade antibacteriana de uma actinobactéria do gênero *Streptomyces* sp. contra cepas clínicas e de referência de *Staphylococcus aureus*, com foco na avaliação do potencial de seus metabólitos como alternativas viáveis no enfrentamento da resistência antibacteriana.

PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

MICRORGANISMOS UTILIZADOS

As amostras utilizadas neste trabalho fazem parte do projeto de mestrado, desenvolvido junto ao Programa de Pós-Graduação em Biociências aplicadas à Saúde da Universidade CEUMA. Foram utilizadas actinobactérias do gênero *Streptomyces* sp., bem como cepas de *Staphylococcus aureus*. As cepas de *S. aureus* utilizadas foram ATCC 29213 e ATCC 25923 enquanto os isolados clínicos (IC), incluíram: IC 2390. As amostras escolhidas, possuem perfil clínico compatível com MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente à meticilina), visando investigar sua suscetibilidade frente aos compostos testados. Todas as amostras utilizadas foram cedidas pelo projeto de mestrado, do qual este trabalho faz parte, e encaminhadas ao Laboratório de Biologia Molecular de Microrganismos Patogênicos da Universidade CEUMA para a realização das análises microbiológicas.

CULTIVO PARA OBTENÇÃO DOS EXTRATOS

A extração dos metabólitos secundários do *Streptomyces* sp. seguiu protocolo adaptado de Trisuwana (2008). Utilizaram-se 50 mL de caldo Batata Dextrose (BD), inoculados com três blocos (5 mm) de meio sólido contendo actinobactérias previamente cultivadas e ativas. As culturas foram incubadas por 15 a 20 dias, sob agitação constante (150 rpm) e a 28 °C. Após esse período, a biomassa foi separada por centrifugação (6000 rpm, 10 min) e descartada. A fase líquida foi submetida à extração líquido-líquido com acetato de etila (1:1 v/v), seguida de extração mecânica e evaporação do solvente. Os extratos foram pesados para cálculo de rendimento, identificados e armazenados a -20 °C até o uso.

ENSAIO DE DIFUSÃO EM ÁGAR

O extrato foi padronizado na concentração de 10 mg/mL, diluído em DMSO 1% para a realização dos testes. O ensaio em meio líquido com o extrato foi realizado pelo teste de difusão em placa (Bauer *et al.*, 1966, p. 493-6), conforme diretrizes do CLSI. Foram aplicados 100 µL do extrato em poços de 6 mm de diâmetro, em placas de Petri com 20–25 mL de Ágar Mueller-Hinton, previamente inoculadas com os microrganismos de interesse. As placas foram incubadas a 37 °C por até 48 h e os halos de inibição medidos. Utilizou-se Cloranfenicol 500 mg/mL como controle positivo e DMSO 1% como negativo.

CONCENTRAÇÃO INIBITÓRIA MÍNIMA E CONCENTRAÇÃO BACTERICIDA MÍNIMA

A Concentração Inibitória Mínima (CIM) foi determinada para os extratos das actinobactérias, conforme o protocolo do CLSI. Os extratos foram preparados na concentração inicial de 1000 µg/mL e testados por diluição seriada 1:2 em placas de 96 poços. Os inóculos foram preparados em solução salina estéril e padronizados pela escala de McFarland (1×10^8 UFC/mL). A atividade antibacteriana foi avaliada por microdiluição em caldo Mueller-Hinton (MH). Em cada poço da placa foram adicionados 100 µL de MH e, na primeira coluna, 100 µL do extrato. A diluição seriada foi feita transferindo-se 100 µL de um poço para o seguinte. Em seguida, adicionaram-se 10 µL do inóculo bacteriano a cada coluna. A linha dez serviu como controle positivo, a onze como controle negativo e a doze como controle de esterilidade do extrato.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram utilizadas diferentes cepas clínicas de *Staphylococcus aureus*, além de cepas de referência, conforme apresentado na (Tabela 1). As cepas clínicas foram previamente caracterizadas quanto ao isolamento e ao perfil de sensibilidade aos principais antibióticos de uso clínico. As cepas de referência foram utilizadas como controle, sem realização do perfil de sensibilidade.

Tabela 1 – Perfil de sensibilidade de cepas clínicas e de referência de *Staphylococcus aureus* frente aos antibióticos testados.

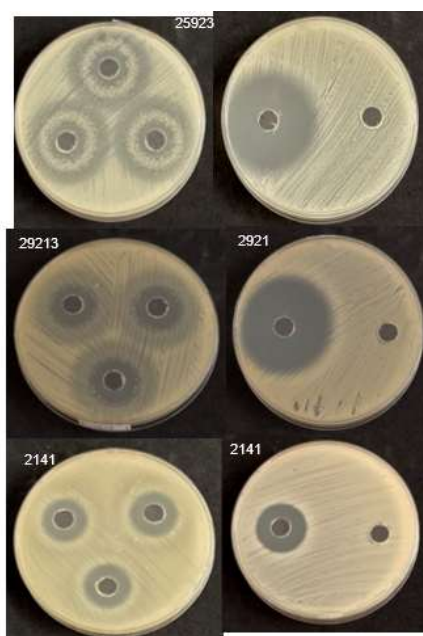
Isolado	Isolamento	Ceftarolina	Clindamicina	Oxacilina	Vancomicina
ATCC 25923	—	S	S	S	S
ATCC 29213	—	S	S	S	S
IC 2390	Secreção de ferida	R	S	R	R

Legenda: Sensível (S); Resistente (R); Não aplicável (—).

Fonte: Elaborado pelos autores (2025).

No ensaio em meio sólido, por difusão em ágar, os resultados obtidos estão representados na (Figura 1). Na primeira coluna, observa-se a atividade do extrato contendo os metabólitos do *Streptomyces* sp., testado na concentração de 10.000 µg/mL diluído em DMSO 1%, que apresentou formação de halos de inibição frente a todas as cepas avaliadas, comprovando sua atividade antibacteriana. Na segunda coluna estão os respectivos controles: controle positivo, utilizando cloranfenicol (500 µg/mL), e controle negativo, composto por DMSO 1%. As figuras foram organizadas por linha, de modo que cada linha corresponde à mesma cepa bacteriana, permitindo a comparação direta entre o efeito do extrato e dos controles. Os diâmetros dos halos de inibição estão apresentados na (Tabela 2).

Figura 1 – Formação dos halos de inibição produzidos pelo extrato da actinobactéria e pelos controles (cloranfenicol e DMSO) frente às cepas de *Staphylococcus aureus*



Fonte: Elaborado pelos autores (2025).

Tabela 2 – Diâmetro médio dos halos de inibição (mm), com desvio padrão, obtidos pelo extrato da actinobactéria e pelos controles (Cloranfenicol e DMSO 1%), pelo ensaio de difusão em ágar frente às cepas de *Staphylococcus aureus*.

Microrganismos testes	Extrato do <i>Streptomyces</i> sp.	Cloranfenicol 500 µg/mL	DMSO 1%
ATCC 25923	17 (±) 0,82	40 (±) 0	—
ATCC 29213	19.33 (±) 1.15	37.5 (±) 3.54	—
IC 2141	18 (±) 1	21,5 (±) 0.71	—

Legenda: Ausência de halo de inibição (—).

Fonte: Elaborado pelos autores (2025).

Tabela 3 – Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Bactericida Mínima (CBM) do extrato de *Streptomyces* sp. frente a cepas de *Staphylococcus aureus*.

Cepas	CIM (µg/mL)	CBM (µg/mL)
<i>Staphylococcus aureus</i> IC 25923	625	625
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	1250	2500
<i>Staphylococcus aureus</i> IC 2141	625	625

Fonte: Elaborado pelos autores (2025).

Silva (2012), destaca que a capacidade dos *Streptomyces* sp. de produzir metabólitos especializados tem despertado grande interesse na comunidade científica. Lee *et al.* (2020), relata que esses compostos desempenham papéis cruciais na produção de diversas substâncias bioativas, funcionando como mecanismos adaptativos que favorecem a sobrevivência e a competição desses microrganismos em ambientes naturais.

Em estudos de Chevrette (2019), indicam que os metabólitos secundários produzidos por essas bactérias apresentam atividade antimicrobiana capaz de inibir o crescimento de bactérias, fungos e outros patógenos. Silva *et al.* (2021), adiciona que essa ação contribui para conferir a esses microrganismos uma vantagem competitiva e seletiva em ambientes adversos, promovendo a supressão ou eliminação de organismos concorrentes. Tais características foram evidenciadas nos resultados obtidos nesta pesquisa.

A atividade antimicrobiana observada neste estudo frente a cepas clínicas de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA), reforça o potencial dos extratos de *Streptomyces* como fontes eficazes contra microrganismos multirresistentes.

Marciniak *et al.* (2024), ressalta que cepas de MRSA apresentam elevada capacidade de adaptação e resistência, o que dificulta significativamente o tratamento das infecções por elas causadas. As cepas utilizadas neste trabalho foram isoladas de diferentes sítios anatômicos, todos associados a infecções de difícil tratamento e risco elevado de complicações, especialmente quando há formação de biofilmes, fator descrito por Yu *et al.*, (2024), como um dos principais mecanismos de persistência em tecidos lesionados.

A inibição de isolados com esse perfil de resistência sugere que os metabólitos produzidos pelos *Streptomyces sp.* atuam de forma efetiva mesmo em contextos clínicos mais complexos, nos quais antibióticos convencionais frequentemente falham (Mahmood *et al.*, 2025, p. 4796619). Esses resultados corroboram a literatura que aponta o gênero *Streptomyces* como uma fonte promissora de compostos naturais com ação contra patógenos multirresistentes, e ampliam a discussão sobre sua aplicabilidade terapêutica, especialmente em infecções cutâneas profundas e articulares causadas por MRSA.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta pesquisa demonstrou o potencial das actinobactérias, como fonte natural de compostos eficazes contra *Staphylococcus aureus*. Os resultados reforçam seu valor como alternativa promissora no desenvolvimento de novos agentes antibacterianos.

REFERÊNCIAS

ALVES, Matheus Silva. **Atividade antimicrobiana de metabólitos secundários de *Streptomyces spp.* isolados de cultura de soja do sul do Estado do Maranhão.** 2021. 77 f. Dissertação (Mestrado em Biodiversidade e Biotecnologia) – Rede de Biodiversidade e Biotecnologia da Amazônia Legal, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2021.

AYSWARIA, R. A.; VASU, V.; KRISHNA, R. Several endophytic species of *Streptomyces* with dynamic metabolites and their meritorious applications: a critical review. **Critical Reviews in Microbiology**, v. 46, n. 6, p. 750-758, 2020.

AZEVEDO, V. L. S. *et al.* An Evaluation of the Antibacterial, Antileishmanial, and Cytotoxic Potential of the Secondary Metabolites of *Streptomyces sp.* ARH (A3). **Microorganisms**, v. 12, p. 476, 2024.



AZIMI, S. *et al.* Isolation and Identification of *Streptomyces ramulosus* from Soil and Determination of Antimicrobial Property of its Pigment. **Modern Medical Laboratory Journal**, v. 1, n. 1, p. 36-41, 2018.

BANSAL, H. *et al.* Unleashing the Potential of Microbial Natural Products in Drug Discovery: Focusing on *Streptomyces* as Antimicrobials Goldmine. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 21, n. 26, p. 2374-2396, 2021.

BAUER, A. W. *et al.* Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 45, n. 4, p. 493-496, 1966.

BOJEK, U.; RÓŻALSKA, B.; SADOWSKA, B. *Staphylococcus aureus* – Um oponente conhecido contra os mecanismos de defesa do hospedeiro e o desenvolvimento de vacinas – Ainda temos chance de vencer? **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 2, p. 948, 2022.

CAO, R. *et al.* Regulation of nitrogen transformation and microbial community by inoculation during livestock manure composting. **Environmental Microbiology Reports**, v. 16, n. 2, p. 13256, 2024.

CHEUNG, Gordon *et al.* Pathogenicity and virulence of *Staphylococcus aureus*. **Virulence**, v. 12, n. 1, 2021.

CHEVRETTE, M. G. *et al.* The antimicrobial potential of *Streptomyces* from insect microbiomes. **Nature Communications**, v. 10, n. 1, p. 516, 2019.

CLSI. **M100-S25: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing**; Twenty-fifth informational supplement. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2015.

COSTA, Sofia Santos *et al.* *Staphylococcus aureus* Causing Skin and Soft Tissue Infections in Companion Animals: Antimicrobial Resistance Profiles and Clonal Lineages. **Antibiotics**, v. 11, n. 5, p. 599, 2022.

DE SIMEIS, D.; SERRA, S. Actinomycetes: A Never-Ending Source of Bioactive Compounds- An Overview on Antibiotics Production. **Antibiotics**, v. 10, n. 5, p. 483, 2021.

FERDINAND, A. S. *et al.* Tackling antimicrobial resistance by integrating One Health and the Sustainable Development Goals. **BMC Global Public Health**, v. 1, n. 11, 2023.

GALGANO, Michela *et al.* Acquired Bacterial Resistance to Antibiotics and Resistance Genes: From Past to Future. **Antibiotics**, v. 14, n. 3, p. 222, 2025.

GNANASEKARAN, C. *et al.* Isolation and molecular detection of endophytic actinomycetes *Nocardiopsis dassonvillei* DMS 1 (MH900216) from marine sea grasses with bacterial inactivation. **Biocatalysis and Agricultural Biotechnology**, v. 154, p. 102938, 2023.

HUG, J. J. *et al.* Concepts and Methods to Access Novel Antibiotics from Actinomycetes. **Antibiotics**, v. 7, n. 2, p. 44, 2018.

ISKANDAR, Katia *et al.* Drivers of Antibiotic Resistance Transmission in Low- and Middle-Income Countries from a “One Health” Perspective – A Review. **Antibiotics**, v. 9, n. 7, p. 372, 2020.

KAUSHIK, A. *et al.* Biofilm Producing Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Infections in Humans: Clinical Implications and Management. **Pathogens**, v. 13, n. 1, p. 76, 2024.

LACEY, H. J.; RUTLEDGE, P. J. Recently Discovered Secondary Metabolites from *Streptomyces* Species. **Molecules**, v. 27, n. 3, p. 887, 2022.

LEE, N. *et al.* Thirty complete *Streptomyces* genome sequences for mining novel secondary metabolite biosynthetic gene clusters. **Scientific Data**, v. 7, n. 1, p. 55, 2020.

MAHMOOD, Kochar I. *et al.* Isolation of *Streptomyces* spp. Exhibiting Potent Antibiofilm Activity Against Clinically Isolated Bacterial Strains. **International Journal of Microbiology**, v. 2025, p. 4796619, 2025.

MARCINIAK, Klementyna; TYCZEWSKA, Ágata; GRZYWACZ, Kamilla. Genetics of antibiotic resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). **BioTechnologia**, v. 105, n. 2, p. 169-177, 2024.

OLANREWAJU, O. S.; BABALOLA, O. O. *Streptomyces*: implications and interactions in plant growth promotion. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 103, n. 3, p. 1179-1188, 2019.

PLUMET, Lucile *et al.* Bacteriophage Therapy for *Staphylococcus aureus* Infections: A Review of Animal Models, Treatments, and Clinical Trials. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 12, p. 907314, 2022.

QUINN, G. A. *et al.* *Streptomyces* from traditional medicine: sources of new innovations in antibiotic discovery. **Journal of Medical Microbiology**, v. 69, n. 8, p. 1040-1048, 2020.

ROSINI, Roberto *et al.* Vacinas contra a resistência antimicrobiana. **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. 1048, 2020.

SELIM, M. S. M.; ABDELHAMID, A. S.; MOHAMED, S. S. Secondary metabolites and biodiversity of actinomycetes. **Journal of Genetic Engineering and Biotechnology**, v. 19, n. 1, p. 72, 2021.

SILVA, Ingrid Reis da. **Compostos antimicrobianos produzidos por *Streptomyces* Spp.** 2012. 92 f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) – Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2012.

SILVA, L. O. P.; NOGUEIRA, J. M. R. Uso indiscriminado de antibióticos durante a pandemia: o aumento da resistência bacteriana pós-COVID-19. **RBAC - Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 53, n. 2, p. 121-127, 2021.

TRISUWAN, Kongkiat *et al.* Epoxydons and a pyrone from the marine-derived fungus *Nigrospora* sp. PSU-F5. **Journal of Natural Products**, v. 71, n. 8, p. 1323-1326, 2008.

XU, Zuwei *et al.* Metabolic engineering of *Streptomyces* to enhance the synthesis of valuable natural products. **Engineering Microbiology**, v. 2, n. 2, p. 100022, 2022.

YU, Jingyi *et al.* Capacidade de produção de biofilme de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina clinicamente isolado na China. **BMC Microbiology**, v. 24, p. 241, 2024.

ZHA, G. F. *et al.* Benzimidazole analogues as efficient arsenals in war against methicillin-resistance *Staphylococcus aureus* (MRSA) and its SAR studies. **Bioorganic Chemistry**, v. 115, p. 105175, 2021.