

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

Gabrielle Pavelak Silveira

**USO TERAPÊUTICO E COSMÉTICO DE COMPOSTOS PRODUZIDOS POR
MICROORGANISMOS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Porto Alegre

2021

Gabrielle Pavelak Silveira

**USO TERAPÊUTICO E COSMÉTICO DE COMPOSTOS PRODUZIDOS POR
MICRORGANISMOS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado ao Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharela em Biomedicina.

Orientadora: Profa. Dra. Marisa da Costa

Porto Alegre
2021

CIP - Catalogação na Publicação

Silveira, Gabrielle Pavelak
Uso terapêutico e cosmético de compostos produzidos
por microrganismos: uma revisão bibliográfica /
Gabrielle Pavelak Silveira. -- 2021.
47 f.
Orientadora: Marisa da Costa.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto
de Ciências Básicas da Saúde, Curso de Biomedicina,
Porto Alegre, BR-RS, 2021.

1. Bactérias. 2. Fungos. 3. Microalgas. 4.
Medicamentos. 5. Cosméticos. I. da Costa, Marisa,
orient. II. Título.

Gabrielle Pavelak Silveira

**USO TERAPÊUTICO E COSMÉTICO DE COMPOSTOS PRODUZIDOS POR
MICROORGANISMOS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado ao Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharela em Biomedicina.

Aprovado em: 15 de dezembro de 2021.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Sueli van Der Sand - UFRGS

Profa. Dra. Mercedes Passos Geimba - UFRGS

Profa. Dra. Marisa da Costa - UFRGS (orientadora)

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em especial aos meus professores e aos membros da comissão de graduação do curso de Biomedicina, por todas as oportunidades e todo o auxílio oferecido durante esses anos de graduação.

Agradeço a minha orientadora, Prof. Dra. Marisa da Costa, por todo o suporte, disponibilidade e paciência para me auxiliar durante o desenvolvimento desse projeto.

Agradeço aos meus pais, Regina Gonçalves e Marcelo Silveira, por todo o esforço e empenho para me proporcionar a oportunidade de ter o privilégio de estudar e seguir a carreira dos meus sonhos.

Agradeço ao meu namorado, Marcos Comunello, e a todos meus demais familiares por todo o amor, paciência, apoio e companheirismo durante a minha jornada.

RESUMO

Os microrganismos, que estão intrinsecamente ligados a patologias, apresentam enorme potencial de serem utilizados para a produção de diversos tipos de medicamentos, terapias, ferramentas de diagnóstico, cosméticos e outras substâncias utilizadas pela indústria médica e cosmética. A medicina utiliza produtos de microrganismos para a produção de medicamentos e tratamentos para diversas condições, assim como a cosmética os utiliza na produção de ativos para tratamentos estéticos e na composição de cosméticos. Os grandes avanços na biotecnologia e na engenharia genética permitiram que esses organismos fossem manipulados e utilizados para a produção de uma diversidade de compostos a nível industrial, tornando-se uma das mais importantes alternativas sustentáveis e de baixo custo na produção de insumos médicos e cosméticos.

Palavras-chave: Bactérias; Fungos; Microalgas; Medicamentos; Cosméticos; Estética

ABSTRACT

Microorganisms, which are intrinsically linked to pathologies, have enormous potential to be used for the production of various types of drugs, therapies, diagnostic tools, cosmetics and other substances used by the medical and cosmetic industry. Medicine uses products from microorganisms to produce drugs and treatments for various conditions. Also, it can be used in the production of actives for esthetic treatments and in the composition of cosmetics. The great advances in biotechnology and genetic engineering have allowed these organisms to be manipulated and used to produce a variety of compounds at an industrial level, making them one of the most important sustainable and low-cost alternatives in the production of medical and cosmetic inputs.

Keywords: Bacteria; Fungi; Microalgae; Medicine; Cosmetics; Esthetics

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 JUSTIFICATIVA	10
3 OBJETIVOS	11
3.1 Objetivo Geral	11
3.2 Objetivos Específicos	11
4 ARTIGO CIENTÍFICO.....	12
5 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS.....	28
REFERÊNCIAS.....	29
ANEXO A – NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA “ARCHIVES OF MICROBIOLOGY”	35

1 INTRODUÇÃO

A utilização de microrganismos na indústria biotecnológica vem aumentando nas últimas décadas, principalmente quando se trata da indústria médica e cosmética. Devido à grande diversidade de substâncias produzidas pelos microrganismos, elas apresentam o potencial de serem utilizadas para a produção de diversos tipos de medicamentos, cosméticos e outras substâncias utilizadas pela estética. De acordo com Singh *et al.* (2016), “com o advento de tecnologia de DNA recombinante e engenharia de proteínas, o microrganismo pode ser manipulado e cultivado em grandes quantidades para atender o aumento da demanda”, além do fato de que a produção desses microrganismos não depende de condições sazonais e geográficas específicas (ZIMMER *et al.*, 2009).

Embora os microrganismos estejam intrinsecamente ligados a patologias, o aumento do conhecimento sobre a biologia dos microrganismos nos permite utilizar eles na produção de substâncias com finalidade terapêutica, tratando diversas condições que afetam a saúde e a autoestima do ser humano.

Segundo Singh *et al.* (2017), as metodologias que utilizam microrganismos como fonte de matéria prima, em comparação aos métodos químicos convencionais, são a alternativa preferida em questão de preservação ambiental, pois não contribuem majoritariamente para a poluição do ambiente. Além disso, os avanços nas técnicas em biotecnologia permitiram a descoberta de novos produtos de origem microbiana e sua produção em grande escala, captando ainda mais o interesse das indústrias farmacêuticas (MISHRA *et al.*, 2018). As terapias médicas atuais contam com uma extensa gama de compostos derivados de microrganismos, incluindo a produção de vacinas e de antibióticos. Segundo Mackowiak (1979), o uso terapêutico de substâncias derivadas de microrganismos não está limitado para a produção e administração de antibióticos, mas abrange uma ampla gama de novas aplicações clínicas. Além dos peptídeos microbianos, as enzimas produzidas são uma excelente opção de terapia para diversas doenças. De acordo com Gurung *et al.* (2013), as enzimas terapêuticas têm múltiplos usos específicos, podendo atuar como oncolíticos, trombolíticos ou anticoagulantes e como substitutos de metabólitos de reposição insuficiente.

Na área da cosmética e estética, os microrganismos desempenham um papel crucial na produção das substâncias utilizadas nos tratamentos e formulação dos cosméticos. O termo cosmético é definido como

[...] preparações constituídas por substâncias naturais ou sintéticas, de uso externo nas diversas partes do corpo humano, pele, sistema capilar, unhas, lábios, órgãos genitais externos, dentes e membranas mucosas da cavidade oral, com o objetivo exclusivo ou principal de limpá-los, perfumá-los, alterar sua aparência e ou corrigir odores corporais e ou protegê-los ou mantê-los em bom estado. (BRASIL, 2004, p. 10)

Os microrganismos atuam como produtores de compostos, como as lipases e os polissacarídeos, para tratamentos estéticos, além de produzir biosurfactantes utilizados na produção de cosméticos. A maior vantagem de utilizar ingredientes oriundos de microrganismos é a sua biocompatibilidade, além de ter outros benefícios, como um processo simplificado e melhora na qualidade do produto e na preservação ambiental (GUPTA *et al.*, 2019).

Nos últimos anos houve um crescimento em relação a produtos intitulados de naturais, agregando valor estratégico para as indústrias de cosméticos, devido à alusão à biodiversidade (BELI *et al.*, 2020). Gupta *et al.* (2019) complementa argumentando que o desenvolvimento de novos ativos de origem natural para cosméticos e a exploração da biodiversidade para a obtenção deles fez com que as empresas do ramo cosmético se engajassem na proteção do meio ambiente e capitalizassem o mercado potencial, ganhando vantagens competitivas.

Nesta revisão bibliográfica, serão analisados os dados já existentes na literatura, visando a construção de uma discussão crítica sobre as principais aplicações terapêuticas e cosméticas de alguns compostos produzidos pelos diversos microrganismos existentes, como bactérias, fungos e microalgas.

2 JUSTIFICATIVA

O estudo dos microrganismos e de seus respectivos compostos, assim como a sua experimentação, torna-se extremamente relevante devido ao aumento de suas aplicações em diversas áreas, incluindo a indústria de materiais, alimentos, biotecnológica, médica e a estética.

À medida que a ciência e a tecnologia avançam, o assunto sofre frequentes atualizações, tornando a revisão da bibliografia uma ferramenta muito útil para a união dos dados mais recentes e a sua análise.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

O objetivo geral é realizar uma revisão da bibliografia, a fim de reunir dados e compará-los, referente à utilização de diversos compostos produzidos por diferentes microrganismos na área médica e na área cosmética, além de desenvolver uma análise sobre suas diferentes aplicações.

3.2 Objetivos Específicos

- Discutir a aplicação terapêutica de diversos compostos de origem microbiana;
- Discutir a aplicação cosmética de diversos compostos de origem microbiana;

4 ARTIGO CIENTÍFICO

Artigo científico elaborado segundo as normas da revista Archives of Microbiology.
Normas disponíveis em: <https://www.springer.com/journal/203/submission-guidelines>.

Uso terapêutico e cosmético de compostos produzidos por microrganismos: uma revisão bibliográfica

Gabrielle Pavelak Silveira - Marisa da Costa¹

¹Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

Abstract

Os microrganismos, que estão intrinsecamente ligados a patologias, apresentam enorme potencial de serem utilizados para a produção de diversos tipos de medicamentos, terapias, ferramentas de diagnóstico, cosméticos e outras substâncias utilizadas pela indústria médica e cosmética. A medicina utiliza produtos de microrganismos para a produção de medicamentos e tratamentos para diversas condições, assim como a cosmética os utiliza na produção de ativos para tratamentos estéticos e na composição de cosméticos. Os grandes avanços na biotecnologia e na engenharia genética permitiram que esses organismos fossem manipulados e utilizados para a produção de uma diversidade de compostos a nível industrial, tornando-se uma das mais importantes alternativas sustentáveis e de baixo custo na produção de insumos médicos e cosméticos.

Keywords Bactérias - Fungos - Microalgas - Medicamentos - Cosméticos - Estética

Introdução

A utilização de microrganismos na indústria biotecnológica vem aumentando, principalmente quando se trata da indústria médica e cosmética. Devido à grande diversidade de substâncias produzidas pelos microrganismos, elas apresentam o potencial de serem utilizadas para a produção de diversos tipos de medicamentos, cosméticos e outras substâncias utilizadas pela estética. De acordo com Singh *et al.* (2016), “com o advento de tecnologia de DNA recombinante e engenharia de proteínas o microrganismo pode ser manipulado e cultivado em grandes quantidades para atender o aumento da demanda”, além do fato de que a produção desses microrganismos não depende de condições sazonais e geográficas específicas (Zimmer *et al.*, 2009).

Nesta revisão bibliográfica, serão analisados os dados já existentes na literatura, visando a construção de uma discussão crítica sobre as principais aplicações terapêuticas e cosméticas de alguns compostos produzidos pelos diversos microrganismos existentes, como bactérias, fungos e algas.

Materiais e Métodos

Esse trabalho foi desenvolvido por meio de um estudo exploratório, utilizando uma extensa pesquisa bibliográfica para a realização de uma revisão dos dados encontrados atualmente na literatura. O desenvolvimento do Trabalho de Conclusão de Curso foi dividido nas seguintes etapas:

- 1- Revisão da Literatura, uma leitura exploratória a fim de selecionar os textos, livros e artigos que irão compor os dados a serem discutidos no trabalho, utilizando as plataformas Google Scholar e PubMed;
- 2- Coleta de Dados, na qual ocorreu a seleção dos dados da literatura que serão utilizados para a discussão do trabalho;
- 3- Análise e Interpretação dos Dados, uma leitura crítica dos dados retirados da literatura e sua interpretação para redigir o trabalho;

- 4- Comparação de Dados, na qual se compara os dados obtidos de diferentes autores, a fim de gerar uma única discussão;
- 5- Discussão dos Resultados, na qual ocorre a discussão dos diferentes pontos de vista encontrados na literatura atual e realizar uma análise com base nas utilizações atuais.
- 6- Formatação das informações, em forma de artigo de revisão, conforme as normas da revista escolhida;

Uso Terapêutico dos Compostos Microbianos

Embora os microrganismos estejam intrinsecamente ligados a patologias, a modernidade nos permitiu utilizá-los de maneira terapêutica, tratando diversas condições que afetam a saúde do ser humano. Segundo Singh *et al.* (2017), as metodologias que utilizam microrganismos, em comparação aos métodos de síntese química convencionais, são a alternativa preferida em questão de preservação ambiental, pois não contribuem majoritariamente para a poluição do meio ambiente. Além disso, os avanços nas biotecnologias permitiram a descoberta e produção de novos produtos derivados de microrganismos e sua produção em grande escala, captando ainda mais o interesse das indústrias farmacêuticas (Mishra *et al.*, 2018).

As terapias médicas atuais contam com uma extensa gama de compostos derivados de microrganismos, incluindo a produção de vacinas e de antibióticos, além de abranger uma ampla gama de novas aplicações clínicas (Mackowiak, 1979).

Além dos peptídeos microbianos, as enzimas produzidas são uma excelente opção de terapia para diversas doenças. De acordo com Gurung *et al.* (2013), as enzimas terapêuticas têm múltiplos usos específicos, podendo atuar como oncolíticos, trombolíticos ou anticoagulantes e como substitutos de metabólitos de reposição insuficiente.

A L-Asparaginase produzida por bactérias e sua ação antitumoral

Extensamente estudada por pesquisadores ao redor do mundo, a enzima L-asparaginase é a primeira enzima terapêutica que apresenta propriedades antineoplásicas, sendo utilizada para o tratamento de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), condição na qual ocorre a transformação e proliferação malignas das células progenitoras linfoides, combinada com outros fármacos, como vincristine e glicocorticoides (Batoool *et al.*, 2015; Terwilliger *et al.*, 2017). A enzima catalisa a conversão da L-asparagina em L-aspartato e amônia e sua ação inibe o crescimento das células tumorais por privação de nutrientes, pois a L-asparagina é essencial para a síntese de proteínas dessas células (Vimal *et al.*, 2017).

A enzima pode ser obtida de uma diversidade de fontes naturais, mas a L-asparaginase obtida de microrganismos é a alternativa preferida, pois permite a sua produção em uma escala muito maior (Izadpanah *et al.*, 2018). Vários microrganismos são capazes de produzir a enzima, porém os microrganismos mais utilizados para a sua obtenção em escala industrial são *Escherichia coli* e *Erwinia carotovora*, pois essas bactérias permitem a produção da enzima em grande escala, quando comparadas com outros microrganismos. A L-asparaginase obtida de *E. coli* existe de duas isoformas: a L-asparaginase I e a L-asparaginase II. A isoforma II é mais ativa contra linfoma do que a isoforma I (Chand *et al.*, 2020; Munner *et al.*, 2020).

Ensaio clínicos mostraram que a L-asparaginase obtida de microrganismos terrestres têm potencial de causar toxicidade, imunossupressão e resistência. Portanto, as enzimas obtidas de microrganismos marinhos,

como *Bacillus* sp. e *Pseudomonas* sp., vêm sendo extensivamente estudadas e são boas candidatas para aplicação clínica. Isso porque devido ao habitat dos microrganismos marinhos, as enzimas exibem propriedades fisiológicas únicas, como a estabilidade em altas temperaturas e pressões, tolerância a variações no sal e pH, além da habilidade de se adaptar em condições de temperatura extremamente baixa (Izadpanah *et al.*, 2018).

As enzimas L-Asparaginases obtidas de microrganismos variam muito entre si por causa de suas propriedades bioquímicas, como sua faixa de pH e temperatura ótimos (embora a enzima tenha significativa atividade em condições fisiológicas, seu pH ótimo pode variar de 5 a 9,5 e sua temperatura ótima se encontra na faixa de 25 a 45 °C), assim como peso molecular, propriedades cinéticas e estabilidade (Chand *et al.*, 2020).

A Estreptoquinase produzida por bactérias e sua ação anticoagulante

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte no mundo, sendo a causa da morte de aproximadamente 17,9 milhões de pessoas todo ano (OMS, 2021). Parte das doenças cardiovasculares são causadas por coágulos de sangue, formados por fibrina e que se alojam nos vasos sanguíneos, diminuindo ou impedindo o fluxo sanguíneo para o órgão ou tecido.

Atualmente, o tratamento utilizado para essas condições é a administração intravenosa de trombolíticos, também conhecidos como anticoagulantes, principalmente a enzima estreptoquinase, mas também sendo utilizadas outras enzimas como a uroquinase, a alteplase, a reteplase, entre outras (Gupta *et al.*, 2020).

A estreptoquinase é uma proteína extracelular produzida por bactérias, especialmente estreptococos beta-hemolíticos, que é utilizada como um agente trombolítico, dissolvendo coágulos sanguíneos principalmente no coração e nos pulmões. Além de ser usada para o tratamento de coágulos nesses órgãos, a enzima é utilizada para dissolver possíveis coágulos formados durante a hemodiálise (Naseem *et al.*, 2021).

A produção da estreptoquinase a partir de bactérias é muito efetiva, pois é possível produzi-la em grande escala e com um custo baixo. Uma variedade de estreptococos produz a estreptoquinase, incluindo estreptococos dos grupos A, C e G da classificação de Lancefield, como *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus equi* e *Streptococcus canis*. Para a produção da enzima é preferível estreptococos do grupo C (*S. equi* e *S. canis*), pois eles não produzem toxinas eritrogênicas (Gupta *et al.*, 2020; Naseem *et al.*, 2021).

Embora apresente inúmeras vantagens, há também alguns efeitos colaterais importantes envolvendo a utilização da enzima. Alguns dos efeitos colaterais causados pelo uso são hemorragia cerebral, hemorragia gastrointestinal e reações alérgicas, sendo o último o efeito mais importante, pois é potencialmente fatal (Akbar *et al.*, 2020).

A Urato Oxidase produzida por bactérias como tratamento para Gota

A Gota é uma condição sistêmica associada à deposição de cristais de ácido úrico, principalmente nas articulações, devido ao aumento dos níveis de ácido úrico sérico, fenômeno chamado de hiperuricemia. Embora a hiperuricemia esteja relacionada com a Gota, sua presença não é garantia do desenvolvimento da doença (Ragab *et al.*, 2017; Dehlin *et al.*, 2020).

O tratamento mais comum para a doença é a utilização de alopurinol, que tem a função de prevenir uma falha renal aguda, porém apresenta limitações, pois sua ação é bastante lenta e sua eficácia é baixa em pacientes com alto risco. Sabendo disso, temos como alternativa a utilização de urato oxidase, uma enzima responsável por catalisar a hidroxilação do ácido úrico para a obtenção de peróxido de hidrogênio e 5-hidroxi-isourato, reação

que é o primeiro passo da cadeia de uricólise. Essa enzima está presente em grande parte dos mamíferos, mas se apresenta inativa nos humanos, devido a uma mutação na região codificadora do seu gene (Pillinger *et al.* 2020; Najjari *et al.*, 2021).

O uso terapêutico da enzima apresenta algumas limitações, como sua eficácia, sua imunogenicidade e sua termoestabilidade. Algumas estratégias foram utilizadas para modular a atividade e a estabilidade da enzima, sendo a principal a utilização de microrganismos hipertermófilos para prospecção de urato oxidase. O primeiro organismo utilizado foi a bactéria *Bacillus thermocatenuatus*, sendo a termoestabilidade a característica principal da enzima produzida por ele. Além desse microrganismo, ocorre a prospecção da enzima de outras bactérias que apresentam características semelhantes, como a *Thermobispora bispora* e a *Deinococcus radiodurans* (Chiu *et al.* 2021),

A ação antioxidante do Betacaroteno e sua produção por microalgas

Os carotenoides são pigmentos naturais que variam entre amarelo, vermelho e laranja, sendo sintetizados por diversos microrganismos, como bactérias, fungos e microalgas. Essas moléculas apresentam diversas funções biológicas, incluindo sua atuação como precursoras na produção de vitamina A e sua importante ação antioxidante. O ser humano não produz carotenoides naturalmente, sendo imprescindível sua obtenção através da alimentação ou de suplementação. A maioria dos carotenoides produzidos pela indústria são sintéticos e apenas uma pequena porção é extraído de microrganismos. O consumo em excesso de pigmentos sintéticos apresenta sérios riscos para a saúde devido sua toxicidade, podendo causar reações alérgicas, câncer, asma e dano hepático e renal. Contudo, a ingestão de carotenoides naturais apresenta uma vantagem se comparado com os sintéticos, pois suas propriedades bioativas podem melhorar a saúde, sendo facilmente encontrados na dieta humana, principalmente em frutas e vegetais (Saini *et al.*, 2015; Cardoso *et al.*, 2017; Ram *et al.*, 2020).

Dentre os carotenoides, o betacaroteno se destaca pela sua ação antioxidante e pela sua capacidade de diminuir o risco relacionado a doenças cardiovasculares, de proteção contra câncer esofágico e seu importante papel na produção de vitamina A, que é utilizada como tratamento para cegueira noturna e pela sua capacidade de diminuir o risco de degeneração macular (Cardoso *et al.*, 2017; Wang *et al.*, 2021; Subashini e Bhuvaneshwari, 2020).

O betacaroteno é produzido por uma diversidade de microrganismos, tendo como vantagem seu baixo custo e tempo quando comparado com a produção sintética desse carotenoide. As microalgas são microrganismos fotossintéticos que ocorrem tanto na terra quanto na água, podendo sobreviver em condições extremas. Elas convertem luz em ativos biológicos, como biocombustíveis, nutrientes e são uma importante fonte de produção de betacaroteno. Devido à facilidade de sua produção quando comparada com plantas alternativas, se tornam ótimas candidatas para a produção do carotenoide. As microalgas mais comumente utilizadas para a produção de betacaroteno são *Dunaliella salina*, *Scenedesmus almeriensis* e *Dunaliella bardawil* (Srinivasan *et al.*, 2019; Marino *et al.* 2020; Pourkarimi *et al.*, 2020; Subashini e Bhuvaneshwari, 2020).

Dunaliella sp. são organismos eucarióticos fotossintéticos, que têm a capacidade de se reproduzir e crescer em uma variedade de ambientes salinos. A *Dunaliella salina* é uma das melhores fontes de produção em massa de betacaroteno, podendo acumular de 10% a 14% do carotenoide em seu peso seco. Ela pode ser posta em diferentes condições ambientais, tais como altas temperaturas e salinidade, para aumentar sua produção de

betacaroteno. Além disso, a microalga é fonte de produção de lipídios, glicerol, ácidos graxos, enzimas, vitaminas, entre outros. Os diversos compostos produzidos apresentam uma variedade de atividades biológicas, como antioxidantes, anti-hipertensivas, broncodilatadoras, relaxantes musculares, hepatoprotetoras e antiedêmicas. (Pourkarimi *et al.*, 2020; Marino *et al.*, 2020; Subashini e Bhuvanewari, 2020).

As Estatinas produzidas por fungos no controle da hiperlipidemia

A hiperlipidemia é uma condição associada ao aumento dos níveis de lipídios do sangue, sendo um fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, e seu tratamento é feito a partir do uso de uma classe de fármacos chamada estatinas (Last *et al.*, 2017).

As estatinas são moléculas, tipicamente derivadas de fungos, utilizadas no tratamento de distúrbios do perfil lipídico do sangue, que atuam reduzindo os níveis de colesterol LDL e aumentando levemente os níveis de colesterol HDL, a partir da inibição da taxa da enzima 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA redutase (HMG-CoA redutase) na cascata de formação do colesterol (Pandey *et al.*, 2019).

Uma variedade de fungos é capaz de produzir as estatinas, alguns exemplos são *Aspergillus terreus*, *Aspergillus flavus*, *Monascus purpureus* e *Monascus ruber* (Oliveira *et al.*, 2020; Upendra *et al.*, 2021). A espécie mais utilizada é o *Aspergillus terreus*, um comum contaminante de alimentos, que libera uma série de compostos tóxicos, como a terreína, a patulina, a citrina e a citreoviridina, tornando extenso o processo de purificação da estatina produzida. O *Aspergillus terreus* é considerado o melhor produtor de estatinas, pois é possível obtê-lo de diversas fontes além do solo, como resíduos agrícolas e da indústria de alimentos, tornando a sua produção barata e de fácil acesso (Pandey *et al.*, 2019; Ravuri *et al.*, 2020).

A Toxina Botulínica no tratamento do estrabismo

O estrabismo é causado por um desequilíbrio na função dos músculos oculares, resultando no desvio do alinhamento dos olhos, afetando diretamente a qualidade de vida do paciente, pois pode causar visão dupla e embaçada, além de afetar sua autoestima (Kowal *et al.*, 2008).

O tratamento dessa condição pode ser feito de várias maneiras, dependendo do grau de gravidade. Os casos mais leves, ocorridos na infância, conseguem ser corrigidos através do uso de óculos ou através de terapia oclusiva, já os casos mais graves podem ser corrigidos com uma cirurgia corretiva ou aplicação de toxina botulínica (Kowal *et al.*, 2008; Solebo *et al.*, 2018).

A toxina botulínica, especialmente a do tipo A, é um potencial tratamento para diversos distúrbios neurológicos e não neurológicos, incluindo o estrabismo, já que age paralisando os músculos extraoculares que estão causando o desalinhamento ocular. A neurotoxina age nas terminações nervosas periféricas, inibindo a liberação de acetilcolina, impedindo os impulsos nervosos responsáveis pela contração muscular (Rowe *et al.*, 2017; França *et al.*, 2017; Solebo *et al.*, 2018). O principal organismo produtor da toxina botulínica é a bactéria *Clostridium botulinum*, embora algumas raras linhagens de *Clostridium butyricum* e *Clostridium baratii* também a produzam. A neurotoxina é conhecida pela perigosa intoxicação alimentar chamada botulismo, uma doença paralítica neuromuscular potencialmente fatal (Johnson, 2019).

Embora a toxina apresente inúmeros usos, tanto na medicina quanto na estética, alguns efeitos colaterais são conhecidos. Embora raros, efeitos colaterais graves podem acontecer, como hemorragia e perfuração do globo ocular. Contudo, na maioria das vezes, os efeitos são leves e reversíveis, incluindo ptose palpebral e

irritação ocular (Solebo *et al.*, 2018). De acordo com Bellows e Jankovic (2019), um dos efeitos é a possível perda da resposta à aplicação da toxina botulínica, devido ao desenvolvimento de imunorresistência após a sua aplicação, com a produção de anticorpos bloqueadores ou neutralizantes.

Uso Cosmético dos Compostos Microbianos

Na área da cosmética, os microrganismos desempenham um papel crucial na produção das substâncias utilizadas nos tratamentos e formulação dos cosméticos. O termo cosmético é definido como “[...] preparações constituídas por substâncias naturais ou sintéticas, de uso externo nas diversas partes do corpo humano, pele, sistema capilar, unhas, lábios, órgãos genitais externos, dentes e membranas mucosas da cavidade oral, com o objetivo exclusivo ou principal de limpá-los, perfumá-los, alterar sua aparência e ou corrigir odores corporais e ou protegê-los ou mantê-los em bom estado (Brasil, 2004).

Os microrganismos atuam como produtores de compostos, como as lipases e os polissacarídeos, para tratamentos estéticos, além de produzir biosurfactantes utilizados na produção de cosméticos. A maior vantagem de utilizar ingredientes oriundos de microrganismos é a sua biocompatibilidade, além de ter outros benefícios, como um processo simplificado e melhora na qualidade do produto e na preservação ambiental (Gupta *et al.*, 2019).

A utilização de produtos naturais agrega valor estratégico para as indústrias de cosméticos, devido a alusão à biodiversidade (Beli *et al.*, 2020). Gupta *et al.* (2019) complementa argumentando que o desenvolvimento de novos ativos de origem natural para cosméticos e a exploração da biodiversidade para a obtenção deles fez com que as empresas do ramo cosmético se engajassem na proteção do meio ambiente e capitalizassem o mercado potencial, ganhando vantagens competitivas.

A utilização de Ácido Deoxicólico para a lipólise

O ácido deoxicólico é um ácido biliar secundário produzido a partir ácido biliar chenodeoxicólico, pelo metabolismo da microbiota intestinal, principalmente na presença de uma dieta rica em gorduras (Liu *et al.*, 2018). Seu uso é feito de maneira injetável, como uma opção não cirúrgica de remoção de gordura, pois sua ação causa lipólise e estimula a produção de colágeno. Ele age a partir da ruptura da membrana celular dos adipócitos e causando uma reação inflamatória para limpar os lipídios e os debris celulares (Gold *et al.*, 2021). Os resultados do tratamento podem ser vistos a partir da primeira sessão, porém é necessária a realização de mais sessões para obter o resultado desejado (Montes *et al.*, 2020). Embora o ácido deoxicólico seja produzido naturalmente pelo organismo, a indústria farmacêutica o produz de maneira sintética para ser utilizado em procedimentos estéticos.

Apesar do ácido deoxicólico ser considerado bastante eficiente e seguro, sua utilização ainda apresenta alguns possíveis efeitos colaterais. Embora a maioria dos efeitos colaterais sejam leves e estejam relacionados com o local de injeção, como a presença de eritema, inchaço e dor, é possível que ocorra alguns efeitos mais severos e de longa duração, sendo eles locais e sistêmicos. A área submental, a área abaixo do queixo conhecida popularmente como “papada”, apresenta uma grande quantidade de estruturas neurovasculares, o que gera um grande risco de danos diretos à essas estruturas pela agulha utilizada na injeção, assim como danos causados pelos químicos presentes na fórmula. Além dos danos causados no local da aplicação, é observado efeitos

sistêmicos, como diarreia, náusea, tontura, disfagia, cefaleia, entre outros. Os efeitos estão intrinsecamente ligados a concentração e quantidade de ácido deoxicólico aplicado e podem ser influenciados pelo local da aplicação (Pham *et al.*, 2020).

O Ácido Hialurônico na hidratação e manutenção do tecido

O ácido hialurônico é um glicosaminoglicano não sulfatado, composto por repetições de dissacarídeos de ácido D-glucurônico e de N-acetil-D-glucosamina. Esse biopolímero se encontra principalmente na matriz extracelular do tecido conjuntivo e na derme, mas está presente também no fluido vítreo dos olhos, na cartilagem hialina, no fluido sinovial, entre outros. Sua função principal é a manutenção da estrutura tecidual, atuando também na hidratação e lubrificação dos tecidos, sendo um composto de enorme aplicação na medicina e estética (Gupta *et al.*, 2019; Gomes *et al.*, 2020).

Em um primeiro momento, fontes animais, como crista de galo e fluido sinovial bovino, eram utilizados para obtenção de ácido hialurônico. Embora essas fontes apresentassem baixo custo, o processo de purificação era bastante trabalhoso e gerava um produto de baixa qualidade. Diante disso, o interesse pela prospecção desse composto a partir de microrganismos se tornou maior, visto que o processo mantém o baixo custo, porém entregando um produto de melhor qualidade e rendimento (Cordeiro *et al.*, 2017).

Os microrganismos utilizados para a produção de ácido hialurônico pertencem às bactérias e aos fungos. Para a obtenção de ácido hialurônico bacteriano, utiliza-se o processo de fermentação principalmente das bactérias *Streptococcus* sp. e sua subespécie *S. zooepidemicus*, assim como das bactérias *Bacillus* sp.. Para sintetizar a molécula, as bactérias utilizam as enzimas ácido hialurônico sintase, UDP-glicose-6-desidrogenase e UDP-glicose-6-pirofosforilase (Cordeiro *et al.*, 2017; Güngör *et al.*, 2019; Gunasekaran *et al.*, 2020).

O ácido hialurônico de origem fúngica é produzido por leveduras, principalmente a levedura *Pichia pastoris*. As leveduras não produzem a molécula naturalmente, logo é necessária a aplicação da engenharia genética para modificar seu metabolismo. A produção a partir desses microrganismos apresenta vantagens quando comparada às bactérias, pois, por não serem patogênicos, a purificação do ácido hialurônico se torna mais simples no quesito de biossegurança (Cordeiro *et al.*, 2017; Peña *et al.*, 2018; Qiu *et al.*, 2021).

O Ácido Lático e sua ação esfoliante e anti-pigmentação

Os alfa-hidroxi ácidos são extensamente utilizados pela indústria cosmética, principalmente pela sua ação esfoliante, promovendo a renovação da pele. Esses ácidos consistem em um composto formado por um grupo de ácido carboxílico e um ou mais grupos hidroxí, normalmente encontrados em cana de açúcar, leite, mel, frutas, entre outros. Sua utilização na indústria cosmética se dá por sua ação aceleradora da renovação da pele, reduzindo das células mortas da camada mais superficial da pele, os chamados corneócitos, além melhorar a qualidade das fibras elásticas e aumentar a densidade do colágeno da pele. Embora esses compostos sejam popularmente chamados de “queratolíticos”, essa nomenclatura não está correta, pois em sua ação não ocorre a lise dos queratinócitos (Saint-Léger *et al.*, 2007; Gianturco *et al.*, 2020; Satharani *et al.*, 2021).

O ácido lático é um alfa-hidroxi ácido que apresenta, além da ação esfoliante, uma ação anti-pigmentação, pois inibe competitivamente a enzima tirosinase, enzima requerida para o processo melanogênese. A sua molécula contém um carbono quiral, podendo ser encontrada em duas formas isoméricas, e a proporção de cada isômero apresenta diferentes propriedades para o produto. Sua produção pode ser feita de duas maneiras: a

rota de fermentação bacteriana e a rota de síntese química. A síntese química resulta em uma mistura de D-ácido láctico e L-ácido láctico, portanto, a rota de fermentação apresenta vantagens e é a mais amplamente utilizada. As vantagens apresentadas incluem o menor custo dos substratos, pois são retornáveis, menor consumo de energia, menor temperatura de produção e alto grau de pureza. A performance da fermentação depende de algumas variáveis, como o pH, a temperatura, a concentração do substrato e a concentração de nitrogênio (Es *et al.*, 2018; Oliveira *et al.*, 2018; Satharani *et al.*, 2021).

A fermentação é feita pelo grupo de bactérias gram-positivas chamado de bactérias ácido lácticas. Esse grupo compreende várias espécies bacterianas, como *Lactobacillus* sp., *Lactococcus* sp., *Streptococcus* sp., entre outros. Essas bactérias são caracterizadas por serem não-esporulantes e por produzirem ácido láctico a partir de carboidratos. Além das bactérias ácido lácticas, fungos filamentosos, outras bactérias gram-positivas e leveduras modificadas são outros microrganismos que têm a capacidade de produzir o ácido em escala industrial. A vantagem da utilização dessas outras fontes é que elas necessitam de nutrientes mais simples para realizar a fermentação, diferentemente das bactérias ácido lácticas (Taskila *et al.*, 2017).

Biopigmentos produzidos por microrganismos: uma opção sustentável

Os pigmentos sintéticos apresentam grande importância na composição dos cosméticos pois a aparência do produto tem a capacidade de influenciar as emoções, atitudes e preferências dos usuários. Entretanto, os pigmentos sintéticos apresentam desvantagens em seu uso, devido a sua composição, especialmente pela presença de metais pesados, tornando-os tóxicos e seu uso sendo relacionado com o desenvolvimento de doenças, como o câncer de pele, de fígado e de bexiga. Portanto, os biopigmentos se tornaram uma alternativa bastante importante aos pigmentos sintéticos, pois não são tóxicos para humanos e são biodegradáveis. Esses compostos podem ser produzidos utilizando diversos tipos de microrganismos, como bactérias, fungos e microalgas (Mumtaz *et al.*, 2018; Nawaz *et al.*, 2020).

Os biopigmentos bacterianos podem ser obtidos pela utilização de diversas espécies de bactérias, como *Streptomyces* sp., *Serratia* sp., *Pontibacter korlensis* sp., *Pseudomonas* sp., *Bacillus* sp. e *Vibrio* sp., que produzem uma variedade de pigmentos, incluindo prodigiosina, astaxantina, piocianina, melanina e betacaroteno. A produção de pigmentos por bactérias é feita através do mecanismo chamado de “quorum sensing” ou sensor de quórum, um mecanismo que permite que as bactérias alterem o comportamento sincronicamente em resposta a mudanças na densidade populacional, ou através da exposição dos microrganismos a condições de estresse no ambiente externo. (Fariq *et al.*, 2019; Sánchez-Muñoz *et al.*, 2020; Nawaz *et al.*, 2020).

Quanto aos fungos, também há uma diversidade de organismos produtores, *Monascus* sp., *Penicillium oxalicum*, *Ashbya gossypii* e *Blakeslea trispora* são alguns exemplos. Os pigmentos produzidos por fungos incluem a ficocianina, a riboflavina, o licopeno e o betacaroteno. Os fungos apresentam vantagens na produção de pigmentos quando comparados com outras fontes, pois esses organismos podem sobreviver em atividade de água muito baixa, além de produzirem as hifas. Além disso, os pigmentos produzidos por fungos são relativamente mais estáveis e possuem diversas aplicações, tanto na indústria cosmética quanto na indústria de alimentos (Sehrawat *et al.*, 2017; Sánchez-Muñoz *et al.*, 2020).

As microalgas também são uma importante fonte para a obtenção de biopigmentos e são muito utilizadas devido sua capacidade de rápido crescimento e sua alta taxa de crescimento, além de crescerem em

diferentes condições ambientais e estações do ano, seu ciclo de vida ser bastante curto e sua organização celular ser simples, facilitando a sua manipulação. As microalgas são capazes de produzir pigmentos que estão envolvidos no tratamento e prevenção de doenças, como o betacaroteno e astaxantina. Os organismos fonte dos pigmentos incluem a *Dunaliella salina*, produzindo o betacaroteno e a zeaxantina, o *Hematococcus pluvialis* e a *Chlorella* sp., produzindo a astaxantina, a *Muriellopsis* sp., produzindo a fucoxantina, entre outros. As microalgas produzem esses pigmentos principalmente por serem chave para o processo de fotossíntese e para a fotoproteção (Hu *et al.*, 2017; Saini *et al.*, 2019).

Os Biosurfactantes e sua ação tensoativa

Os surfactantes são compostos muito utilizados na composição de cosméticos como xampus, sabonetes, desodorantes, cremes, maquiagens, entre outros. A sua extensa utilização deve-se à sua capacidade reduzir a tensão superficial de substâncias de diferentes polaridades e solubilizar substâncias hidrofóbicas, agindo como um emulsificante nos cosméticos. Os surfactantes podem ser produzidos de duas maneiras distintas: sendo sintetizados quimicamente ou obtidos a partir de microrganismos. Os surfactantes sintéticos, em sua maioria, são derivados de subprodutos do petróleo, tornando-os tóxicos para animais e humanos, além de não serem biodegradáveis e serem uma fonte que está em esgotamento no planeta. Visto que os surfactantes sintéticos apresentam tamanhas desvantagens, a utilização de surfactantes derivados de microrganismos, chamados de biosurfactantes, ganhou força na indústria farmacêutica e cosmética, principalmente devido às suas características de serem não tóxicos e derivarem de uma fonte renovável, tornando-os opções sustentáveis (Ferreira *et al.*, 2017; Bezerra *et al.*, 2018).

Os biosurfactantes são classificados de acordo com sua composição química. O grupo de biosurfactantes de baixo peso molecular inclui os glicolipídios, lipopeptídeos, glicopeptídeos e fosfolipídios, enquanto o grupo de alto peso molecular inclui as lipoproteínas, complexos polissacarídeo-proteína-ácido graxo e complexo lipopolissacarídeo-proteína. Os glicolipídios se destacam por serem muito utilizados na indústria e por apresentarem características antibióticas e inseticidas. São compostos de carboidratos ligados a ácidos graxos em cadeias de diversos tamanhos e são produzidos por uma variedade de organismos, como *Pseudomonas* sp., *Candida* sp., *Mycobacterium*, *Cryptococcus humicola* e *Rhodococcus* sp. Além dos glicopeptídeos, outro grupo bastante importante são os lipopeptídeos, pois apresentam potencial antibiótico, antitumoral e antiviral. Esse grupo consiste em cadeias formadas por proteínas e ácidos graxos e são produzidos principalmente por *Bacillus* sp., porém podem ser produzidos também por *Pseudomonas* sp. (Adu *et al.*, 2020; Moldes *et al.*, 2020). Além dos microrganismos citados, outro grupo de bactérias pode produzir biosurfactantes, as bactérias ácido lácticas (Vencino *et al.*, 2017).

Os biosurfactantes podem ser produzidos utilizando diferentes mecanismos. Esses mecanismos incluem a indução, em que os organismos crescem em um ambiente com ausência de substratos imiscíveis em água, a repressão catabólica por glicose ou outros metabólitos primários e a produção utilizando nitrogênio e íons multivalentes (Moldes *et al.*, 2020). Os biosurfactantes apresentam diversas vantagens quando comparados aos surfactantes sintéticos, porém os custos para a produção são mais altos. Embora o custo seja maior, acredita-se que sua venda acarretaria lucros muito altos, uma vez que a indústria de cosméticos naturais e sustentáveis está em alta (Ferreira *et al.*, 2017).

A Toxina Botulínica e sua ação antirrugas

A toxina botulínica é uma neurotoxina produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*, muito utilizada pela estética na prevenção e tratamento de rugas. A neurotoxina atua na paralização dos músculos, devido seu mecanismo de inibição da liberação de acetilcolina na junção neuromuscular, a partir da clivagem da SNAP-25, uma proteína citoplasmática. A paralização reversível desses músculos resulta na diminuição das rugas, pois elas causadas pela contração muscular resultante das expressões da face (Satriyasa, 2019; Kassir *et al.*, 2019; Zhang *et al.*, 2021).

A família das toxinas botulínicas apresenta sete subtipos identificados como A, B, C1, D, E, F e G. Todos os subtipos apresentam o mesmo efeito sobre a acetilcolina, apenas variando na sua biossíntese, tamanho e mecanismo de ação celular, sendo o subtipo A o mais poderoso e o primeiro a ser desenvolvido para uso clínicos, tornando-se o mais utilizado pela estética (Carruthers *et al.*, 2001).

As injeções de toxina botulínica são consideradas seguras e eficientes, porém ainda assim apresentam alguns efeitos colaterais. A neurotoxina foi associada com efeitos adversos leves, como sangramento, inchaço, eritema, ptose e dor no local da aplicação, e efeitos adversos graves, como botulismo, paralisia generalizada, disfagia, depressão respiratória, perda da expressão facial, assimetria facial e até mesmo morte. Além dos efeitos físicos, a toxina botulínica apresenta importante influência no aspecto psicológico do indivíduo, tanto positiva quanto negativa, a partir do feedback emocional das expressões da face. Entre os aspectos positivos está a possibilidade de ocorrer a melhora dos sintomas depressivos a partir da diminuição do franzimento da testa pela paralisação do músculo glabella e entre os negativos, destaca-se a diminuição da satisfação sexual devido a diminuição das expressões faciais durante a relação e a falta da contração dos músculos oculares no sorriso, impactando diretamente no humor e bem-estar do paciente (Yiannakopoulou, 2015; Lewis, 2018; Satriyasa, 2019).

Entretanto, esses efeitos são dependentes da dose e atribuídos a difusão local da toxina para áreas adjacentes. Embora os efeitos colaterais sejam mais comuns após o uso terapêutico da toxina, o seu uso cosmético também oferece esses riscos. Para garantir maior segurança na utilização da toxina, as injeções são contraindicadas para pacientes que sofrem de condições como miastenia gravis, esclerose lateral amiotrófica, esclerose múltipla e síndrome de Eaton-Lambert, além de ser contraindicado para mulheres grávidas ou amamentando, neonatos e crianças, pacientes com infecções locais e pacientes que sejam hipersensíveis ou alérgicos a toxina botulínica (Yiannakopoulou, 2015; Satriyasa, 2019).

Conclusões e Perspectivas

Nessa revisão bibliográfica foi possível perceber que o diverso mundo dos microrganismos apresenta uma variedade de organismos terrestres e marinhos produtores de compostos importantes para a indústria médica e cosmética. Pudemos observar que os microrganismos podem trazer benefícios ao homem, uma vez que se explore suas potencialidades. Embora apenas uma pequena porção do potencial desses organismos já tenha sido pesquisada e utilizada industrialmente, o crescente avanço na pesquisa e nas tecnologias de manipulação gênica permitirá que, cada vez mais, microrganismos sejam utilizados para a produção das mais diversas substâncias que fazem parte da rotina médica, biomédica e farmacêutica. Mesmo substâncias que em um processo infeccioso

causem efeitos deletérios ao hospedeiro, sendo utilizadas de forma controlada podem resultar em melhora na qualidade de vida das pessoas e ou animais.

Pela magnitude do assunto, ainda é necessário que se realize muitas pesquisas envolvendo os produtos de microrganismos, gerando uma imensa gama de oportunidades na área acadêmica, assim como na prática médica e estética.

Referências

- Adu SA, Naughton PJ, Marchant R, Banat IM (2020) Microbial Biosurfactants in Cosmetic and Personal Skincare Pharmaceutical Formulations. *Pharmaceutics* 12:1099. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12111099>
- Akbar G, Zia MA, Ahmad A, et al (2020) Review on Streptokinase with its Antigenic Determinants and Perspectives to Develop its Recombinant Enzyme with Minimum Immunogenicity. *JIS* 6:.. <https://doi.org/10.17582/journal.jis/2020/6.1.17.23>
- Batool T, Makky EA, Jalal M, Yusoff MM (2016) A Comprehensive Review on L-Asparaginase and Its Applications. *Appl Biochem Biotechnol* 178:900–923. <https://doi.org/10.1007/s12010-015-1917-3>
- Beli CM, Mageste JM, Taketani NF (2020) BIOPROSPECÇÃO DE ENZIMAS PARA COSMÉTICA: SEU IMPACTO NA BIOTECNOLOGIA. *REP* 3:10–24. <https://doi.org/10.24933/rep.v3i2.199>
- Bellows S, Jankovic J (2019) Immunogenicity Associated with Botulinum Toxin Treatment. *Toxins* 11:491. <https://doi.org/10.3390/toxins11090491>
- Bezerra KGO, Rufino RD, Luna JM, Sarubbo LA (2018) Saponins and microbial biosurfactants: Potential raw materials for the formulation of cosmetics. *Biotechnol Prog* 34:1482–1493. <https://doi.org/10.1002/btpr.2682>
- Brasil (2004) Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos. Anvisa, p 10. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/cosmeticos/manuais-e-guias/guia-de-estabilidade-de-cosmeticos.pdf/view>. Acesso em: 25 novembro 2021
- Car H, Bogucki A, Bonikowski M, et al (2021) Botulinum toxin type-A preparations are not the same medications — basic science (Part 1). *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 55:8.
- Cardoso LAC, Karen YFK, Susan GK (2017) Microbial production of carotenoids A review. *Afr J Biotechnol* 16:139–146. <https://doi.org/10.5897/AJB2016.15763>
- Carruthers A, Carruthers J Botulinum Toxin Type A: History and Current Cosmetic Use in the Upper Face. 14
- Chand S, Mahajan RV, Prasad JP, et al (2020) A comprehensive review on microbial L -asparaginase: Bioprocessing, characterization, and industrial applications. *Biotechnology and Applied Biochemistry* 67:619–647. <https://doi.org/10.1002/bab.1888>
- Chiu Y-C, Hsu T-S, Huang C-Y, Hsu C-H (2021) Molecular Elucidation of a Urate Oxidase from *Deinococcus radiodurans* for Hyperuricemia and Gout Therapy. *IJMS* 22:5611. <https://doi.org/10.3390/ijms22115611>
- Chiu Y-C, Hsu T-S, Huang C-Y, Hsu C-H (2021) Structural and biochemical insights into a hyperthermostable urate oxidase from *Thermobispora bispora* for hyperuricemia and gout therapy. *International Journal of Biological Macromolecules* 188:914–923. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.08.081>
- Cordeiro FL, Silva CD, Chaves Alzamora EM, et al (2017) Prospecção Tecnológica da Produção de Ácido Hialurônico Por Meio de Microorganismos. *CP* 10:866. <https://doi.org/10.9771/cp.v10i4.23042>

- Dehlin M, Jacobsson L, Roddy E (2020) Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. *Nat Rev Rheumatol* 16:380–390. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0441-1>
- Eş I, Mousavi Khaneghah A, Barba FJ, et al (2018) Recent advancements in lactic acid production - a review. *Food Research International* 107:763–770. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2018.01.001>
- Fariq A, Yasmin A, Jamil M (2019) Production, characterization and antimicrobial activities of bio-pigments by *Aquisalibacillus elongatus* MB592, *Salinicoccus sesuvii* MB597, and *Halomonas aquamarina* MB598 isolated from Khewra Salt Range, Pakistan. *Extremophiles* 23:435–449. <https://doi.org/10.1007/s00792-019-01095-7>
- Ferreira A, Vecino X, Ferreira D, et al (2017) Novel cosmetic formulations containing a biosurfactant from *Lactobacillus paracasei*. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 155:522–529. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2017.04.026>
- França K, Kumar A, Fioranelli M, et al (2017) The history of Botulinum toxin: from poison to beauty. *Wien Med Wochenschr* 167:46–48. <https://doi.org/10.1007/s10354-017-0553-7>
- Gianturco SL, Pavlech LL, Storm KD, Yoon S, Yuen MV, Mattingly NA(2020) Lactic Acid: Summary Report. University of Mariland Baltimore.
- Gold M, Kleinrock ML, Utley C, et al (2021) Nonsurgical fat reduction: Cryolipolysis, RF skin tightening, HIFEM, and injectable lipolysis. *Dermatological Reviews* 2:196–204. <https://doi.org/10.1002/der2.79>
- Gomes C, Silva AC, Marques AC, et al (2020) Biotechnology Applied to Cosmetics and Aesthetic Medicines. *Cosmetics* 7:33. <https://doi.org/10.3390/cosmetics7020033>
- Gunasekaran V, D. G, V. P (2020) Role of membrane proteins in bacterial synthesis of hyaluronic acid and their potential in industrial production. *International Journal of Biological Macromolecules* 164:1916–1926. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.08.077>
- Güngör G, Gedikli S, Toptaş Y, et al (2019) Bacterial hyaluronic acid production through an alternative extraction method and its characterization. *J Chem Technol Biotechnol* 94:1843–1852. <https://doi.org/10.1002/jctb.5957>
- Gupta M, Saxena S, Meshram V (2020) Microbial Clot Busters: An Overview of Source, Production, Properties and Fibrinolytic Activity. In: Singh J, Meshram V, Gupta M (eds) (2020) *Bioactive Natural products in Drug Discovery*. Springer Singapore, Singapore
- Gupta PL, Rajput M, Oza T, et al (2019) Eminence of Microbial Products in Cosmetic Industry. *Nat Prod Bioprospect* 9:267–278. <https://doi.org/10.1007/s13659-019-0215-0>
- Gupta RC, Lall R, Srivastava A, Sinha A (2019) Hyaluronic Acid: Molecular Mechanisms and Therapeutic Trajectory. *Front Vet Sci* 6:192. <https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00192>
- Gurung N, Ray S, Bose S, Rai V (2013) A Broader View: Microbial Enzymes and Their Relevance in Industries, Medicine, and Beyond. *BioMed Research International* 2013:1–18. <https://doi.org/10.1155/2013/329121>
- Hu J, Nagarajan D, Zhang Q, et al (2018) Heterotrophic cultivation of microalgae for pigment production: A review. *Biotechnology Advances* 36:54–67. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2017.09.009>
- Izadpanah FQ, Homaei A, Fernandes P, Javadpour S (2018) Marine microbial L-asparaginase: Biochemistry, molecular approaches and applications in tumor therapy and in food industry. *Microbiological Research* 208:99–112. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2018.01.011>

- Johnson EA (2019) *Clostridium botulinum*. In: Doyle MP, Diez-Gonzalez F, Hill C (eds) Food Microbiology. ASM Press, Washington, DC, USA, pp 487–512
- Kassir M, Gupta M, Galadari H, et al (2020) Complications of botulinum toxin and fillers: A narrative review. *J Cosmet Dermatol* 19:570–573. <https://doi.org/10.1111/jocd.13266>
- Kowal L, Wong E, Yahalom C (2007) Botulinum Toxin in the treatment of strabismus. A review of its use and effects. *Disability and Rehabilitation* 29:1823–1831. <https://doi.org/10.1080/09638280701568189>
- Last AR (2017) Hyperlipidemia: Drugs for Cardiovascular Risk Reduction in Adults. 95:12
- Lewis MB (2018) The interactions between botulinum-toxin-based facial treatments and embodied emotions. *Sci Rep* 8:14720. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-33119-1>
- Liu L, Dong W, Wang S, et al (2018) Deoxycholic acid disrupts the intestinal mucosal barrier and promotes intestinal tumorigenesis. *Food Funct* 9:5588–5597. <https://doi.org/10.1039/C8FO01143E>
- Mackowiack P (1979) Clinical Uses of Microorganisms and Their Products. *American Journal of Medicine* 6:293-306.
- Marino T, Casella P, Sangiorgio P, et al (2020) Natural Beta-carotene: a Microalgae Derivate for Nutraceutical Applications. *Chemical Engineering Transactions* 79:103–108. <https://doi.org/10.3303/CET2079018>
- Mishra M, Vishwakarma K, Singh J, et al (2018) Exploring the Multifaceted Role of Microbes in Pharmacology. In: Patra JK, Das G, Shin H-S (eds) *Microbial Biotechnology*. Springer Singapore, Singapore, pp 319–329
- Moldes A, Vecino X, Rodríguez-López L, et al (2020) Biosurfactants: the use of biomolecules in cosmetics and detergents. In: *New and Future Developments in Microbial Biotechnology and Bioengineering*. Elsevier, pp 163–185
- Montes JR, Santos E, Chillar A (2020) Jowl Reduction With Deoxycholic Acid. *Dermatol Surg* 46:78–85. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000001869>
- Mumtaz R, Bashir S, Numan M, et al (2019) Pigments from Soil Bacteria and Their Therapeutic Properties: A Mini Review. *Curr Microbiol* 76:783–790. <https://doi.org/10.1007/s00284-018-1557-2>
- Muneer F, Siddique MH, Azeem F, et al (2020) Microbial l-asparaginase: purification, characterization and applications. *Arch Microbiol* 202:967–981. <https://doi.org/10.1007/s00203-020-01814-1>
- Najjari A, Shahbazmohammadi H, Omidinia E, Movafagh A (2021) The Effective Control of Hyperuricemia in Cancer Patients: A New Recombinant Conjugated Variant of Urate Oxidase. *Asian Pac J Cancer Prev* 22:627–632. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2021.22.2.627>
- Naseem H (2021) Effects of Different Parameters on the Production of Streptokinase Enzyme.
- Nawaz A, Chaudhary R, Shah Z, et al (2020) An Overview on Industrial and Medical Applications of Bio-Pigments Synthesized by Marine Bacteria. *Microorganisms* 9:11. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9010011>
- Oliveira MCL de, Paulo AJ, Lima C de A, et al (2021) Lovastatin producing by wild strain of *Aspergillus terreus* isolated from Brazil. *Preparative Biochemistry & Biotechnology* 51:164–172. <https://doi.org/10.1080/10826068.2020.1805624>
- Oliveira RA de, Komesu A, Vaz Rossell CE, Maciel Filho R (2018) Challenges and opportunities in lactic acid bioprocess design—From economic to production aspects. *Biochemical Engineering Journal* 133:219–239. <https://doi.org/10.1016/j.bej.2018.03.003>

- Organização Mundial da Saúde (2020) Cardiovascular Diseases. https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1. Acesso em: 25 novembro 2021
- Pandey VV, Varshney VK, Pandey A (2019) Lovastatin: A Journey from Ascomycetes to Basidiomycetes Fungi. *Journal of Biologically Active Products from Nature* 9:162–178. <https://doi.org/10.1080/22311866.2019.1622452>
- Peña DA, Gasser B, Zanghellini J, et al (2018) Metabolic engineering of *Pichia pastoris*. *Metabolic Engineering* 50:2–15. <https://doi.org/10.1016/j.ymben.2018.04.017>
- Pham CT, Lee A, Sung CT, et al (2020) Adverse Events of Injectable Deoxycholic Acid. *Dermatol Surg* 46:942–949. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000002318>
- Pillinger MH, Mandell BF (2020) Therapeutic approaches in the treatment of gout. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 50:S24–S30. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.04.010>
- Pourkarimi S, Hallajisani A, Alizadehdakheel A, et al (2020) Factors affecting production of beta-carotene from *Dunaliella salina* microalgae. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology* 29:101771. <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2020.101771>
- Qiu Y, Ma Y, Huang Y, et al (2021) Current advances in the biosynthesis of hyaluronic acid with variable molecular weights. *Carbohydrate Polymers* 269:118320. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.118320>
- Ragab G, Elshahaly M, Bardin T (2017) Gout: An old disease in new perspective – A review. *Journal of Advanced Research* 8:495–511. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2017.04.008>
- Ram S, Mitra M, Shah F, et al (2020) Bacteria as an alternate biofactory for carotenoid production: A review of its applications, opportunities and challenges. *Journal of Functional Foods* 67:103867. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.103867>
- Ravuri M, Shivakumar S (2020) Bioprospecting medicinal plants for the isolation and screening of lovastatin producing endophytic fungi. 6
- Rowe FJ, Noonan CP (2017) Botulinum toxin for the treatment of strabismus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006499.pub4>
- Saini DK, Chakdar H, Pabbi S, Shukla P (2020) Enhancing production of microalgal biopigments through metabolic and genetic engineering. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 60:391–405. <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1533518>
- Saini RK, Nile SH, Park SW (2015) Carotenoids from fruits and vegetables: Chemistry, analysis, occurrence, bioavailability and biological activities. *Food Research International* 76:735–750. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2015.07.047>
- Saint-Léger D, Lévêque J-L, Verschoore M (2007) The use of hydroxy acids on the skin: characteristics of C₈-lipohydroxy acid. *J Cosmet Dermat* 6:59–65. <https://doi.org/10.1111/j.1473-2165.2007.00296.x>
- Sánchez-Muñoz S, Mariano-Silva G, Leite MO, et al (2020) Production of fungal and bacterial pigments and their applications. In: *Biotechnological Production of Bioactive Compounds*. Elsevier, pp 327–361
- Satharani W, Wickramarachchi S (2021) Beauty Secrets: Hydroxy Acids in Cosmetics. 38:5
- Satriyasa BK (2019) Botulinum toxin (Botox) A for reducing the appearance of facial wrinkles: a literature review of clinical use and pharmacological aspect. *CCID Volume* 12:223–228. <https://doi.org/10.2147/CCID.S202919>

- Sehrawat R, Panesar PS, Panesar R, Kumar A (2017) Biopigment produced by *Monascus purpureus* MTCC 369 in submerged and solid state fermentation: a comparative study. *PRT* 46:425–432. <https://doi.org/10.1108/PRT-10-2016-0095>
- Singh R, Kumar M, Mittal A, Mehta PK (2016) Microbial enzymes: industrial progress in 21st century. 3 *Biotech* 6:174. <https://doi.org/10.1007/s13205-016-0485-8>
- Singh R, Kumar M, Mittal A, Mehta PK (2017) Microbial metabolites in nutrition, healthcare and agriculture. 3 *Biotech* 7:15. <https://doi.org/10.1007/s13205-016-0586-4>
- Solebo AL, Austin A-M, Theodorou M, et al (2018) Botulinum toxin chemodenervation for childhood strabismus in England: National and local patterns of practice. *PLoS ONE* 13:e0199074. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199074>
- Srinivasan K, Buys EM (2019) Insights into the role of bacteria in vitamin A biosynthesis: Future research opportunities. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 59:3211–3226. <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1546670>
- Subashini G, Bhuvanewari S (2020) Novel Products from Microalgae. In: Singh J, Meshram V, Gupta M (eds) (2020) *Bioactive Natural products in Drug Discovery*. Springer Singapore, Singapore
- Taskila S, Ojamo H (2013) The Current Status and Future Expectations in Industrial Production of Lactic Acid by Lactic Acid Bacteria. In: Kongo JM (ed) *Lactic Acid Bacteria - R & D for Food, Health and Livestock Purposes*. InTech
- Terwilliger T, Abdul-Hay M (2017) Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J* 7:e577–e577. <https://doi.org/10.1038/bcj.2017.53>
- Upendra RS, Khandelwal P (2021) Recent advancements in fermentation studies for lovastatin biosynthesis. In: *Microbial Biotechnology in Food and Health*. Elsevier, pp 251–288
- Vecino X, Cruz JM, Moldes AB, Rodrigues LR (2017) Biosurfactants in cosmetic formulations: trends and challenges. *Critical Reviews in Biotechnology* 37:911–923. <https://doi.org/10.1080/07388551.2016.1269053>
- Vimal A, Kumar A (2017) Biotechnological production and practical application of L-asparaginase enzyme. *Biotechnology and Genetic Engineering Reviews* 33:40–61. <https://doi.org/10.1080/02648725.2017.1357294>
- Wang L, Liu Z, Jiang H, Mao X (2021) Biotechnology advances in β -carotene production by microorganisms. *Trends in Food Science & Technology* 111:322–332. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2021.02.077>
- Yiannakopoulou E (2015) Serious and Long-Term Adverse Events Associated with the Therapeutic and Cosmetic Use of Botulinum Toxin. *Pharmacology* 95:65–69. <https://doi.org/10.1159/000370245>
- Zhang Q, Wu W, Fan Y, et al (2021) The safety and efficacy of botulinum toxin A on the treatment of depression. *Brain Behav* 11:. <https://doi.org/10.1002/brb3.2333>
- Zimmer KR, Luís Borré G, da Silva Trentin D, et al (2009) Enzimas microbianas de uso terapêutico e diagnóstico clínico. *RL* 10:123–137. <https://doi.org/10.31514/rliberato.2009v10n14.p123>

5 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Nessa revisão bibliográfica foi possível perceber que o diverso mundo dos microrganismos apresenta uma variedade de organismos terrestres e marinhos produtores de compostos importantes para a indústria médica e cosmética. Pudemos observar que os microrganismos podem trazer benefícios ao homem, uma vez que se explore suas potencialidades. Embora apenas uma pequena porção do potencial desses organismos já tenha sido pesquisada e utilizada industrialmente, o crescente avanço na pesquisa e nas tecnologias de manipulação gênica permitirá que, cada vez mais, microrganismos sejam utilizados para a produção das mais diversas substâncias que fazem parte da rotina médica, biomédica e farmacêutica. Mesmo substâncias que em um processo infeccioso causem efeitos deletérios ao hospedeiro, sendo utilizadas de forma controlada podem resultar em melhora na qualidade de vida das pessoas e ou animais.

Pela magnitude do assunto, ainda é necessário que se realize muitas pesquisas envolvendo os produtos de microrganismos, gerando uma imensa gama de oportunidades na área acadêmica, assim como na prática médica e estética.

REFERÊNCIAS

- ADU, S. A. *et al.* Microbial Biosurfactants in Cosmetic and Personal Skincare Pharmaceutical Formulations. **Pharmaceutics**, [s. l.], v. 12, n. 11, p. 1099, 2020.
- AKBAR, G. *et al.* Review on Streptokinase with its Antigenic Determinants and Perspectives to Develop its Recombinant Enzyme with Minimum Immunogenicity. **Journal of Innovative Sciences**, [s. l.], v. 6, n. 1, 2020. Disponível em: <http://researcherslinks.com/current-issues/Review-on-Streptokinase-with-its-Antigenic-Determinants-and-Perspectives-to-Develop-its-Recombinant-Enzyme-with-Minimum-Immunogenicity/27/8/2938/html>. Acesso em: 25 nov. 2021.
- BATOOL, T. *et al.* A Comprehensive Review on L-Asparaginase and Its Applications. **Applied Biochemistry and Biotechnology**, [s. l.], v. 178, n. 5, p. 900–923, 2016.
- BELI, C. M.; MAGESTE, J. M.; TAKETANI, N. F. BIOPROSPECÇÃO DE ENZIMAS PARA COSMÉTICA: SEU IMPACTO NA BIOTECNOLOGIA. **Revista Ensaios Pioneiros**, [s. l.], v. 3, n. 2, p. 10–24, 2020.
- BELLOWS, S.; JANKOVIC, J. Immunogenicity Associated with Botulinum Toxin Treatment. **Toxins**, [s. l.], v. 11, n. 9, p. 491, 2019.
- BEZERRA, K. G. O. *et al.* Saponins and microbial biosurfactants: Potential raw materials for the formulation of cosmetics. **Biotechnology Progress**, [s. l.], v. 34, n. 6, p. 1482–1493, 2018.
- BRASIL. Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, v. 1, p. 10, 2004. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/cosmeticos/manuais-e-guias/guia-de-estabilidade-de-cosmeticos.pdf/view>. Acesso em: 25 nov. 2021.
- CAR, H. *et al.* Botulinum toxin type-A preparations are not the same medications — basic science (Part 1). **Neurologia i Neurochirurgia Polska**, [s. l.], v. 55, n. 2, p. 8, 2021.
- CARDOSO, L.; KAREN, Y. F. K.; SUSAN, G. K. Microbial production of carotenoids A review. **African Journal of Biotechnology**, [s. l.], v. 16, n. 4, p. 139–146, 2017.
- CARRUTHERS, A.; CARRUTHERS, J. Botulinum Toxin Type A: History and Current Cosmetic Use in the Upper Face. [s. l.], p. 14,
- CHAND, S. *et al.* A comprehensive review on microbial L -asparaginase: Bioprocessing, characterization, and industrial applications. **Biotechnology and Applied Biochemistry**, [s. l.], v. 67, n. 4, p. 619–647, 2020.
- CHIU, Y.-C. *et al.* Molecular Elucidation of a Urate Oxidase from *Deinococcus radiodurans* for Hyperuricemia and Gout Therapy. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 22, n. 11, p. 5611, 2021a.
- CHIU, Y.-C. *et al.* Structural and biochemical insights into a hyperthermostable urate oxidase from *Thermobispora bispora* for hyperuricemia and gout therapy. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 188, p. 914–923, 2021b.

- CORDEIRO, F. L. *et al.* PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA DA PRODUÇÃO DE ÁCIDO HIALURÔNICO POR MEIO DE MICROORGANISMOS. **Cadernos de Prospecção**, [s. l.], v. 10, n. 4, p. 866, 2017.
- DEHLIN, M.; JACOBSSON, L.; RODDY, E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. **Nature Reviews Rheumatology**, [s. l.], v. 16, n. 7, p. 380–390, 2020.
- EŞ, I. *et al.* Recent advancements in lactic acid production - a review. **Food Research International**, [s. l.], v. 107, p. 763–770, 2018.
- FARIQ, A.; YASMIN, A.; JAMIL, M. Production, characterization and antimicrobial activities of bio-pigments by *Aquisalibacillus elongatus* MB592, *Salinicoccus sesuvii* MB597, and *Halomonas aquamarina* MB598 isolated from Khewra Salt Range, Pakistan. **Extremophiles**, [s. l.], v. 23, n. 4, p. 435–449, 2019.
- FERREIRA, A. *et al.* Novel cosmetic formulations containing a biosurfactant from *Lactobacillus paracasei*. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, [s. l.], v. 155, p. 522–529, 2017.
- FRANÇA, K. *et al.* The history of Botulinum toxin: from poison to beauty. **Wiener Medizinische Wochenschrift**, [s. l.], v. 167, n. S1, p. 46–48, 2017.
- GOLD, M. *et al.* Nonsurgical fat reduction: Cryolipolysis, RF skin tightening, HIFEM, and injectable lipolysis. **Dermatological Reviews**, [s. l.], v. 2, n. 4, p. 196–204, 2021.
- GOMES, C. *et al.* Biotechnology Applied to Cosmetics and Aesthetic Medicines. **Cosmetics**, [s. l.], v. 7, n. 2, p. 33, 2020.
- GUNASEKARAN, V.; D., G.; V., P. Role of membrane proteins in bacterial synthesis of hyaluronic acid and their potential in industrial production. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 164, p. 1916–1926, 2020.
- GÜNGÖR, G. *et al.* Bacterial hyaluronic acid production through an alternative extraction method and its characterization. **Journal of Chemical Technology & Biotechnology**, [s. l.], v. 94, n. 6, p. 1843–1852, 2019.
- GUPTA, M *et al.* Microbial Clot Busters: An Overview of Source, Production, Properties and Fibrinolytic Activity. In: SINGH, J *et al.* **Bioactive Natural products in Drug Discovery**. Singapore, Springer, 2020.
- GUPTA, P. L. *et al.* Eminence of Microbial Products in Cosmetic Industry. **Natural Products and Bioprospecting**, [s. l.], v. 9, n. 4, p. 267–278, 2019.
- GUPTA, R. C. *et al.* Hyaluronic Acid: Molecular Mechanisms and Therapeutic Trajectory. **Frontiers in Veterinary Science**, [s. l.], v. 6, p. 192, 2019.
- GURUNG, N. *et al.* A Broader View: Microbial Enzymes and Their Relevance in Industries, Medicine, and Beyond. **BioMed Research International**, [s. l.], v. 2013, p. 1–18, 2013.
- HU, J. *et al.* Heterotrophic cultivation of microalgae for pigment production: A review. **Biotechnology Advances**, [s. l.], v. 36, n. 1, p. 54–67, 2018.

IZADPANA, F. *et al.* Marine microbial L-asparaginase: Biochemistry, molecular approaches and applications in tumor therapy and in food industry. **Microbiological Research**, [s. l.], v. 208, p. 99–112, 2018.

JOHNSON, E. A. *Clostridium botulinum*. In: DOYLE, M. P.; DIEZ-GONZALEZ, F.; HILL, C. (org.). **Food Microbiology**. Washington, DC, USA: ASM Press, 2019. p. 487–512. *E-book*. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1128/9781555819972.ch18>. Acesso em: 25 nov. 2021.

KASSIR, M. *et al.* Complications of botulinum toxin and fillers: A narrative review. **Journal of Cosmetic Dermatology**, [s. l.], v. 19, n. 3, p. 570–573, 2020.

KOWAL, L.; WONG, E.; YAHALOM, C. Botulinum Toxin in the treatment of strabismus. A review of its use and effects. **Disability and Rehabilitation**, [s. l.], v. 29, n. 23, p. 1823–1831, 2007.

LAST, A. R. Hyperlipidemia: Drugs for Cardiovascular Risk Reduction in Adults. [s. l.], v. 95, n. 2, p. 12, 2017.

LEWIS, M. B. The interactions between botulinum-toxin-based facial treatments and embodied emotions. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 14720, 2018.

LIU, L. *et al.* Deoxycholic acid disrupts the intestinal mucosal barrier and promotes intestinal tumorigenesis. **Food & Function**, [s. l.], v. 9, n. 11, p. 5588–5597, 2018.

MACKOWIACK, P. Clinical Uses of Microorganisms and Their Products. **American Journal of Medicine**, [s. l.], v. 6, p. 293–306, 1979.

MARINO, T. *et al.* Natural Beta-carotene: a Microalgae Derivate for Nutraceutical Applications. **Chemical Engineering Transactions**, [s. l.], v. 79, p. 103–108, 2020.

MISHRA, M. *et al.* Exploring the Multifaceted Role of Microbes in Pharmacology. In: PATRA, J. K.; DAS, G.; SHIN, H.-S. (org.). **Microbial Biotechnology**. Singapore: Springer Singapore, 2018. p. 319–329. *E-book*. Disponível em: http://link.springer.com/10.1007/978-981-10-7140-9_15. Acesso em: 25 nov. 2021.

MOLDES, A. *et al.* Biosurfactants: the use of biomolecules in cosmetics and detergents. In: NEW AND FUTURE DEVELOPMENTS IN MICROBIAL BIOTECHNOLOGY AND BIOENGINEERING. [s. l.]: Elsevier, 2020. p. 163–185. *E-book*. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444643018000081>. Acesso em: 25 nov. 2021.

MONTES, J. R.; SANTOS, E.; CHILLAR, A. Jowl Reduction With Deoxycholic Acid. **Dermatologic Surgery**, [s. l.], v. 46, n. 1, p. 78–85, 2020.

MUMTAZ, R. *et al.* Pigments from Soil Bacteria and Their Therapeutic Properties: A Mini Review. **Current Microbiology**, [s. l.], v. 76, n. 6, p. 783–790, 2019.

MUNEER, F. *et al.* Microbial l-asparaginase: purification, characterization and applications. **Archives of Microbiology**, [s. l.], v. 202, n. 5, p. 967–981, 2020.

NAJJARI, A. *et al.* The Effective Control of Hyperuricemia in Cancer Patients: A New Recombinant Conjugated Variant of Urate Oxidase. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, [s. l.], v. 22, n. 2, p. 627–632, 2021.

NASEEM, H. Effects of Different Parameters on the Production of Streptokinase Enzyme. [s. l.], p. 9, 2021.

NAWAZ, A. *et al.* An Overview on Industrial and Medical Applications of Bio-Pigments Synthesized by Marine Bacteria. **Microorganisms**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 11, 2020.

OLIVEIRA, M. C. L. de *et al.* Lovastatin producing by wild strain of *Aspergillus terreus* isolated from Brazil. **Preparative Biochemistry & Biotechnology**, [s. l.], v. 51, n. 2, p. 164–172, 2021.

OLIVEIRA, R. *et al.* Challenges and opportunities in lactic acid bioprocess design—From economic to production aspects. **Biochemical Engineering Journal**, [s. l.], v. 133, p. 219–239, 2018.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Cardiovascular Diseases, 2020. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1. Acesso em: 25 nov. 2021.

PANDEY, V. V.; VARSHNEY, V. K.; PANDEY, A. Lovastatin: A Journey from Ascomycetes to Basidiomycetes Fungi. **Journal of Biologically Active Products from Nature**, [s. l.], v. 9, n. 3, p. 162–178, 2019.

PEÑA, D. A. *et al.* Metabolic engineering of *Pichia pastoris*. **Metabolic Engineering**, [s. l.], v. 50, p. 2–15, 2018.

PHAM, C. T. *et al.* Adverse Events of Injectable Deoxycholic Acid. **Dermatologic Surgery**, [s. l.], v. 46, n. 7, p. 942–949, 2020.

PILLINGER, M. H.; MANDELL, B. F. Therapeutic approaches in the treatment of gout. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, [s. l.], v. 50, n. 3, p. S24–S30, 2020.

POURKARIMI, S. *et al.* Factors affecting production of beta-carotene from *Dunaliella salina* microalgae. **Biocatalysis and Agricultural Biotechnology**, [s. l.], v. 29, p. 101771, 2020.

QIU, Y. *et al.* Current advances in the biosynthesis of hyaluronic acid with variable molecular weights. **Carbohydrate Polymers**, [s. l.], v. 269, p. 118320, 2021.

RAGAB, G.; ELSHAHALY, M.; BARDIN, T. Gout: An old disease in new perspective – A review. **Journal of Advanced Research**, [s. l.], v. 8, n. 5, p. 495–511, 2017.

RAM, S. *et al.* Bacteria as an alternate biofactory for carotenoid production: A review of its applications, opportunities and challenges. **Journal of Functional Foods**, [s. l.], v. 67, p. 103867, 2020.

RAVURI, M.; SHIVAKUMAR, S. Bioprospecting medicinal plants for the isolation and screening of lovastatin producing endophytic fungi. **Indian Journal of Natural Products and Resources**, [s. l.], v. 11, p. 46-51, 2020.

ROWE, F. J.; NOONAN, C. P. Botulinum toxin for the treatment of strabismus. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s. l.], 2017. Disponível em: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006499.pub4>. Acesso em: 25 nov. 2021.

SAINI, D. K. *et al.* Enhancing production of microalgal biopigments through metabolic and genetic engineering. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, [s. l.], v. 60, n. 3, p. 391–405, 2020.

SAINI, R. K.; NILE, S. H.; PARK, S. W. Carotenoids from fruits and vegetables: Chemistry, analysis, occurrence, bioavailability and biological activities. **Food Research International**, [s. l.], v. 76, p. 735–750, 2015.

SAINT-LÉGER, D.; LÉVÊQUE, J.-L.; VERSCHOORE, M. The use of hydroxy acids on the skin: characteristics of C₈-lipohydroxy acid. **Journal of Cosmetic Dermatology**, [s. l.], v. 6, n. 1, p. 59–65, 2007.

SÁNCHEZ-MUÑOZ, S. *et al.* Production of fungal and bacterial pigments and their applications. In: BIOTECHNOLOGICAL PRODUCTION OF BIOACTIVE COMPOUNDS. [S. l.]: Elsevier, 2020. p. 327–361. *E-book*. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444643230000114>. Acesso em: 25 nov. 2021.

SATHSARANI, W.; WICKRAMARACHCHI, S. Beauty Secrets: Hydroxy Acids in Cosmetics. [s. l.], v. 38, n. 3, p. 5, 2021.

SATRIYASA, B. K. Botulinum toxin (Botox) A for reducing the appearance of facial wrinkles: a literature review of clinical use and pharmacological aspect. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, [s. l.], v. Volume 12, p. 223–228, 2019.

SEHRAWAT, R. *et al.* Biopigment produced by *Monascus purpureus* MTCC 369 in submerged and solid state fermentation: a comparative study. **Pigment & Resin Technology**, [s. l.], v. 46, n. 6, p. 425–432, 2017.

SINGH, J.; MESHARAM, V.; GUPTA, M. (org.). **Bioactive Natural products in Drug Discovery**. Singapore: Springer Singapore, 2020. *E-book*. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/978-981-15-1394-7>. Acesso em: 25 nov. 2021.

SINGH, R. *et al.* Microbial enzymes: industrial progress in 21st century. **3 Biotech**, [s. l.], v. 6, n. 2, p. 174, 2016.

SINGH, R. *et al.* Microbial metabolites in nutrition, healthcare and agriculture. **3 Biotech**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 15, 2017.

SOLEBO, A. L. *et al.* Botulinum toxin chemodenervation for childhood strabismus in England: National and local patterns of practice. **PLOS ONE**, [s. l.], v. 13, n. 6, p. e0199074, 2018.

SRINIVASAN, K.; BUYS, E. M. Insights into the role of bacteria in vitamin A biosynthesis: Future research opportunities. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, [s. l.], v. 59, n. 19, p. 3211–3226, 2019.

SUBASHINI, G E BHUVANESWARI, S. Novel Products from Microalgae. In: SINGH, J *et al.* **Bioactive Natural products in Drug Discovery**. Singapore, Springer, 2020.

TASKILA, S.; OJAMO, H. The Current Status and Future Expectations in Industrial Production of Lactic Acid by Lactic Acid Bacteria. *In*: KONGO, J. M. (org.). **Lactic Acid Bacteria - R & D for Food, Health and Livestock Purposes**. [S. l.]: InTech, 2013. *E-book*. Disponível em: <http://www.intechopen.com/books/lactic-acid-bacteria-r-d-for-food-health-and-livestock-purposes/the-current-status-and-future-expectations-in-industrial-production-of-lactic-acid-by-lactic-acid-ba>. Acesso em: 25 nov. 2021.

TERWILLIGER, T.; ABDUL-HAY, M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. **Blood Cancer Journal**, [s. l.], v. 7, n. 6, p. e577–e577, 2017.

UPENDRA, R. S.; KHANDELWAL, P. Recent advancements in fermentation studies for lovastatin biosynthesis. *In*: MICROBIAL BIOTECHNOLOGY IN FOOD AND HEALTH. [S. l.]: Elsevier, 2021. p. 251–288. *E-book*. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128198131000104>. Acesso em: 25 nov. 2021.

VECINO, X. *et al.* Biosurfactants in cosmetic formulations: trends and challenges. **Critical Reviews in Biotechnology**, [s. l.], v. 37, n. 7, p. 911–923, 2017.

VIMAL, A.; KUMAR, A. Biotechnological production and practical application of L-asparaginase enzyme. **Biotechnology and Genetic Engineering Reviews**, [s. l.], v. 33, n. 1, p. 40–61, 2017.

WANG, L. *et al.* Biotechnology advances in β -carotene production by microorganisms. **Trends in Food Science & Technology**, [s. l.], v. 111, p. 322–332, 2021.

YIANNAKOPOULOU, E. Serious and Long-Term Adverse Events Associated with the Therapeutic and Cosmetic Use of Botulinum Toxin. **Pharmacology**, [s. l.], v. 95, n. 1–2, p. 65–69, 2015.

ZHANG, Q. *et al.* The safety and efficacy of botulinum toxin A on the treatment of depression. **Brain and Behavior**, [s. l.], v. 11, n. 9, 2021. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/brb3.2333>. Acesso em: 2 dez. 2021.

ZIMMER, K. *et al.* Enzimas microbianas de uso terapêutico e diagnóstico clínico. **Revista Liberato**, [s. l.], v. 10, n. 14, p. 123–137, 2009.

ANEXO A – NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA “ARCHIVES OF MICROBIOLOGY”

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Authorship Policy

Authorship should incorporate and should be restricted to those who have contributed substantially to the work in one or more of the following categories:

- Conceived of or designed study
- Performed research
- Analyzed data
- Contributed new methods or models
- Wrote the paper

Types of papers

- Original Papers have no length limitations; however, manuscripts should be clearly and concisely written.
- Reviews should be comprehensive, fully referenced expositions of subjects of general interest, including background information and detailed critical analyses of current work in the field and its significance. Full Review articles have no length limitations.
- Short communications should not be longer than 3–4 printed pages (one printed page corresponds to approximately: 850 words text, or 3 illustrations with their legends, or 55 references). The editors reserve the right to decide what constitutes a short communication.
- Mini-reviews cover recent discoveries of topics of current interest that have not been reviewed recently and should be no longer than 4-6 printed pages. They are not extensive reviews; the history and background of the topic should be kept to the minimum required to introduce and understand the subject. Authors should send the title, abstract, and a list of their publications in the topic area to the Editorial Office for approval before submitting a mini-review. As for research manuscripts, mini-reviews are also peer-reviewed.

Manuscript Submission

Manuscript Submission

Submission of a manuscript implies: that the work described has not been published before; that it is not under consideration for publication anywhere else; that its publication has been approved by all co-authors, if any, as well as by the responsible authorities – tacitly or explicitly – at the institute where the work has been carried out. The publisher will not be held legally responsible should there be any claims for compensation.

Permissions

Authors wishing to include figures, tables, or text passages that have already been published elsewhere are required to obtain permission from the copyright owner(s) for both the print and online format and to include evidence that such permission has been granted when submitting their papers. Any material received without such evidence will be assumed to originate from the authors.

Online Submission

Please follow the hyperlink “Submit manuscript” on the right and upload all of your manuscript files following the instructions given on the screen.

Please ensure you provide all relevant editable source files. Failing to submit these source files might cause unnecessary delays in the review and production process.

Materials and Methods

- The Materials and methods section should follow the Introduction and should provide enough information to permit repetition of the experimental work. The microorganisms used in the study and in particular new isolates must be deposited in a publicly accessible culture collection belonging to the WDCM (e.g. DSM, ATCC, NCIMB; see the below Link for a complete list of the WDCM culture collections which are all suitable). The authors must refer to the collection and the strain number in the text to ensure that the strains are available to other scientists. If nucleic acid or amino acid sequences are presented (this includes also optimized sequences of known genes), a GenBank/EMBL accession number for primary nucleotide and/or amino acid sequence data must be included in a separate paragraph at the end of the Materials and methods section. Huge sequencing datasets or raw data must also be deposited, e.g. as a NCBI BioProject (via the Link below). For studies in proteomics, the minimum information about a proteomics experiment (MIAPE) of the HUPO proteomics standard initiative (see the Link below) and publication guidelines for the analysis and documentation of peptide and protein identifications by the American Society for Biochemistry and Molecular Biology (at the below Link) must be followed up. One biological replicate will not be acceptable. For X-ray crystallographic analyses of proteins (enzymes), the authors should obtain each PDB ID to one structure of protein from PDB (The Worldwide Protein Data Bank (wwPDB)) and add it to the manuscript

just like as nucleotide accession numbers. For commercial sources of used materials, the name of the company, town and country should be indicated.

Genome Sequencing Data

Authors are encouraged to provide full genome sequencing data along with their description of a new taxon. If it's not possible to obtain sequence data please give a short explanation on the reasons in your cover letter. Submissions without genome sequencing data will be evaluated on a case-by-case basis.

Costs of Colour Illustrations

- Online publication of color illustrations is always free of charge.

Reviewer Suggestions

Authors may suggest up to 4 international experts to review their manuscript. Institutional address and e-mail address of the reviewers must be provided by the author. Note that the handling editor retains the sole right to decide whether or not the suggested reviewers are used.

Title Page

Title Page

Please make sure your title page contains the following information.

Title

The title should be concise and informative.

Author information

- The name(s) of the author(s)
- The affiliation(s) of the author(s), i.e. institution, (department), city, (state), country
- A clear indication and an active e-mail address of the corresponding author
- If available, the 16-digit ORCID of the author(s)

If address information is provided with the affiliation(s) it will also be published.

For authors that are (temporarily) unaffiliated we will only capture their city and country of residence, not their e-mail address unless specifically requested.

Abstract

Please provide an abstract of 150 to 250 words. The abstract should not contain any undefined abbreviations or unspecified references.

For life science journals only (when applicable)

- Trial registration number and date of registration for prospectively registered trials
- Trial registration number and date of registration, followed by “retrospectively registered”, for retrospectively registered trials

Keywords

Please provide 4 to 6 keywords which can be used for indexing purposes.

Abstract • Important notes:

- Contrary to the above, the word-limit of the Abstract has been reduced to 150 words.

*Text**Text Formatting*

Manuscripts should be submitted in Word.

- Use a normal, plain font (e.g., 10-point Times Roman) for text.
- Use italics for emphasis.
- Use the automatic page numbering function to number the pages.
- Do not use field functions.
- Use tab stops or other commands for indents, not the space bar.
- Use the table function, not spreadsheets, to make tables.
- Use the equation editor or MathType for equations.
- Save your file in docx format (Word 2007 or higher) or doc format (older Word versions).

Manuscripts with mathematical content can also be submitted in LaTeX. We recommend using [Springer Nature’s LaTeX template](#).

Headings

Please use no more than three levels of displayed headings.

Abbreviations

Abbreviations should be defined at first mention and used consistently thereafter.

Footnotes

Footnotes can be used to give additional information, which may include the citation of a reference included in the reference list. They should not consist solely of a reference citation, and they should never include the bibliographic details of a reference. They should also not contain any figures or tables.

Footnotes to the text are numbered consecutively; those to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data). Footnotes to the title or the authors of the article are not given reference symbols.

Always use footnotes instead of endnotes.

Acknowledgments

Acknowledgments of people, grants, funds, etc. should be placed in a separate section on the title page. The names of funding organizations should be written in full.

Scientific style

- Please always use internationally accepted signs and symbols for units, SI units.
- Genus and species names should be in italics.
- Nomenclature The genus, species, and variety name (in italics), strain number, and culture collection number and source of all strains under investigation should be given in the Materials and methods section. The scientific names should be given in full (e.g., *Escherichia coli*) in the title, in the abstract, and the first time referred to in the text. When a new bacterial name is proposed, an international authority on nomenclature should be contacted, and the name should be approved by sending a letter to the editor-in-chief of International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology. Newly isolated microorganisms must be deposited in an internationally recognized culture collection if the scientific content of the manuscript is essentially dependent on the strain. Publication of an article in Archives of Microbiology is subject to the understanding that authors will distribute freely any strains, clones, or antibodies described therein for use in academic research. Nucleotide sequences are not published; citation of the database accession number in the text suffices. However, the sequence data, separate from the manuscript, must be provided for reviewing if a functional EMBL/GenBank/DDBJ database accession number is not yet given in the manuscript; the accession number must be provided before acceptance. Standard nomenclature should be used according to the following sources: Bacterial names DSMZ Bacterial Nomenclature up-to-date (<http://www.dsmz.de/bactnom/bactname.htm>); validation lists of the International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology. Genetics Genetics (1966) 54:61-76; J Bacteriol (first issue of each year); Microbiol Mol Biol Rev (1998) 62:814-984 (*Escherichia coli* K-12); Microbiol Rev (1988) 52:485-532 (*Salmonella typhimurium*); Microbiol Rev (1985) 49:158-179 (*Bacillus subtilis*); Annu Rev Microbiol (1986) 40:79-105 (*Pseudomonas*); Microbiol Rev (1982) 46:426-570 (*Neurospora crassa*); Nature (1997) 387 (6632 Suppl):67-73 (*Saccharomyces cerevisiae*). Chemistry/Biochemistry International Union of Biochemistry and Molecular Biology (IUBMB; <http://www.chem.qmw.ac.uk/iubmb/>); International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC; <http://www.chem.qmw.ac.uk/iupac/index.html>); Enzyme Handbook (1990) Springer, Berlin Heidelberg New York; Enzyme Nomenclature (1992) Academic Press, London New York.

References

Citation

Cite references in the text by name and year in parentheses. Some examples:

- Negotiation research spans many disciplines (Thompson 1990).
- This result was later contradicted by Becker and Seligman (1996).
- This effect has been widely studied (Abbott 1991; Barakat et al. 1995a, b; Kelso and Smith 1998; Medvec et al. 1999, 2000).

Reference list

The list of references should only include works that are cited in the text and that have been published or accepted for publication. Personal communications and unpublished works should only be mentioned in the text.

Reference list entries should be alphabetized by the last names of the first author of each work. Please alphabetize according to the following rules: 1) For one author, by name of author, then chronologically; 2) For two authors, by name of author, then name of coauthor, then chronologically; 3) For more than two authors, by name of first author, then chronologically.

If available, please always include DOIs as full DOI links in your reference list (e.g. “<https://doi.org/abc>”).

- Journal article

Gamelin FX, Baquet G, Berthoin S, Thevenet D, Nourry C, Nottin S, Bosquet L (2009) Effect of high intensity intermittent training on heart rate variability in prepubescent children. *Eur J Appl Physiol* 105:731-738.
<https://doi.org/10.1007/s00421-008-0955-8>

Ideally, the names of all authors should be provided, but the usage of “et al” in long author lists will also be accepted:

Smith J, Jones M Jr, Houghton L et al (1999) Future of health insurance. *N Engl J Med* 341:325–329

- Article by DOI

Slifka MK, Whitton JL (2000) Clinical implications of dysregulated cytokine production. *J Mol Med*. <https://doi.org/10.1007/s001090000086>

- Book

South J, Blass B (2001) *The future of modern genomics*. Blackwell, London

- Book chapter

Brown B, Aaron M (2001) The politics of nature. In: Smith J (ed) The rise of modern genomics, 3rd edn. Wiley, New York, pp 230-257

- Online document

Cartwright J (2007) Big stars have weather too. IOP Publishing PhysicsWeb. <http://physicsweb.org/articles/news/11/6/16/1>. Accessed 26 June 2007

- Dissertation

Trent JW (1975) Experimental acute renal failure. Dissertation, University of California

Always use the standard abbreviation of a journal's name according to the ISSN List of Title Word Abbreviations

If you are unsure, please use the full journal title.

Statements & Declarations

The following statements must be included in your submitted manuscript under the heading 'Statements and Declarations'. This should be placed after the References section. Please note that submissions that do not include required statements will be returned as incomplete.

Funding

Please describe any sources of funding that have supported the work. The statement should include details of any grants received (please give the name of the funding agency and grant number).

Example statements:

“This work was supported by [...] (Grant numbers [...] and [...]). Author A.B. has received research support from Company A.”

“The authors declare that no funds, grants, or other support were received during the preparation of this manuscript.”

Competing Interests

Authors are required to disclose financial or non-financial interests that are directly or indirectly related to the work submitted for publication. Interests within the last 3 years of beginning the work (conducting the research and preparing the work for submission) should be reported. Interests outside the 3-year time frame must be disclosed if they could reasonably be perceived as influencing the submitted work.

Example statements:

“Financial interests: Author A and B declare they have no financial interests. Author C has received speaker and consultant honoraria from Company M. Dr. C has received speaker honorarium and research funding from Company M and Company N. Author D has received travel support from Company O. Non-financial interests: Author D has served on advisory boards for Company M and Company N.”

“The authors have no relevant financial or non-financial interests to disclose.”

Please refer to the “Competing Interests” section below for more information on how to complete these sections.

Author Contributions

Authors are encouraged to include a statement that specifies the contribution of every author to the research and preparation of the manuscript.

Example statement:

“All authors contributed to the study conception and design. Material preparation, data collection and analysis were performed by [full name], [full name] and [full name]. The first draft of the manuscript was written by [full name] and all authors commented on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.”

Please refer to the “Authorship Principles ” section below for more information on how to complete this section.

Data Availability

This journal encourages authors to provide an optional statement of data availability in their article. Data Availability Statements should include information on where data supporting the results reported in the article can be found, including, where applicable, hyperlinks to publicly archived datasets analysed or generated during the study. Data availability statements can also indicate whether data are available on request from the authors and where no data are available, if appropriate.

Example statements:

“The datasets generated during and/or analysed during the current study are available in the [NAME] repository, [PERSISTENT LINK TO DATASETS]”

“The datasets generated during and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.”

Please refer to the “Research Data Policy and Data Availability” section below for more information on how to complete this section.

Tables

- All tables are to be numbered using Arabic numerals.
- Tables should always be cited in text in consecutive numerical order.
- For each table, please supply a table caption (title) explaining the components of the table.
- Identify any previously published material by giving the original source in the form of a reference at the end of the table caption.
- Footnotes to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data) and included beneath the table body.

Artwork and Illustrations Guidelines

Electronic Figure Submission

- Supply all figures electronically.
- Indicate what graphics program was used to create the artwork.
- For vector graphics, the preferred format is EPS; for halftones, please use TIFF format. MSOffice files are also acceptable.
- Vector graphics containing fonts must have the fonts embedded in the files.
- Name your figure files with "Fig" and the figure number, e.g., Fig1.eps.

Line Art

- Definition: Black and white graphic with no shading.
- Do not use faint lines and/or lettering and check that all lines and lettering within the figures are legible at final size.
- All lines should be at least 0.1 mm (0.3 pt) wide.
- Scanned line drawings and line drawings in bitmap format should have a minimum resolution of 1200 dpi.
- Vector graphics containing fonts must have the fonts embedded in the files.

Halftone Art

- Definition: Photographs, drawings, or paintings with fine shading, etc.
- If any magnification is used in the photographs, indicate this by using scale bars within the figures themselves.
- Halftones should have a minimum resolution of 300 dpi.

Combination Art

- Definition: a combination of halftone and line art, e.g., halftones containing line drawing, extensive lettering, color diagrams, etc.
- Combination artwork should have a minimum resolution of 600 dpi.

Color Art

- Color art is free of charge for online publication.
- If black and white will be shown in the print version, make sure that the main information will still be visible. Many colors are not distinguishable from one another when converted to black and white. A simple way to check this is to make a xerographic copy to see if the necessary distinctions between the different colors are still apparent.
- If the figures will be printed in black and white, do not refer to color in the captions.
- Color illustrations should be submitted as RGB (8 bits per channel).

Figure Lettering

- To add lettering, it is best to use Helvetica or Arial (sans serif fonts).
- Keep lettering consistently sized throughout your final-sized artwork, usually about 2–3 mm (8–12 pt).
- Variance of type size within an illustration should be minimal, e.g., do not use 8-pt type on an axis and 20-pt type for the axis label.
- Avoid effects such as shading, outline letters, etc.
- Do not include titles or captions within your illustrations.

Figure Numbering

- All figures are to be numbered using Arabic numerals.
- Figures should always be cited in text in consecutive numerical order.
- Figure parts should be denoted by lowercase letters (a, b, c, etc.).
- If an appendix appears in your article and it contains one or more figures, continue the consecutive numbering of the main text. Do not number the appendix figures, "A1, A2, A3, etc." Figures in online appendices [Supplementary Information (SI)] should, however, be numbered separately.

Figure Captions

- Each figure should have a concise caption describing accurately what the figure depicts. Include the captions in the text file of the manuscript, not in the figure file.
- Figure captions begin with the term Fig. in bold type, followed by the figure number, also in bold type.
- No punctuation is to be included after the number, nor is any punctuation to be placed at the end of the caption.
- Identify all elements found in the figure in the figure caption; and use boxes, circles, etc., as coordinate points in graphs.
- Identify previously published material by giving the original source in the form of a reference citation at the end of the figure caption.

Figure Placement and Size

- Figures should be submitted separately from the text, if possible.
- When preparing your figures, size figures to fit in the column width.
- For large-sized journals the figures should be 84 mm (for double-column text areas), or 174 mm (for single-column text areas) wide and not higher than 234 mm.
- For small-sized journals, the figures should be 119 mm wide and not higher than 195 mm.

Permissions

If you include figures that have already been published elsewhere, you must obtain permission from the copyright owner(s) for both the print and online format. Please be aware that some publishers do not grant electronic rights for free and that Springer will not be able to refund any costs that may have occurred to receive these permissions. In such cases, material from other sources should be used.

Accessibility

In order to give people of all abilities and disabilities access to the content of your figures, please make sure that

- All figures have descriptive captions (blind users could then use a text-to-speech software or a text-to-Braille hardware)
- Patterns are used instead of or in addition to colors for conveying information (colorblind users would then be able to distinguish the visual elements)
- Any figure lettering has a contrast ratio of at least 4.5:1

Supplementary Information (SI)

Springer accepts electronic multimedia files (animations, movies, audio, etc.) and other supplementary files to be published online along with an article or a book chapter. This feature can add dimension to the author's article, as certain information cannot be printed or is more convenient in electronic form.

Before submitting research datasets as Supplementary Information, authors should read the journal's Research data policy. We encourage research data to be archived in data repositories wherever possible.

Submission

- Supply all supplementary material in standard file formats.
- Please include in each file the following information: article title, journal name, author names; affiliation and e-mail address of the corresponding author.
- To accommodate user downloads, please keep in mind that larger-sized files may require very long download times and that some users may experience other problems during downloading.

- High resolution (streamable quality) videos can be submitted up to a maximum of 25GB; low resolution videos should not be larger than 5GB.

Audio, Video, and Animations

- Aspect ratio: 16:9 or 4:3
- Maximum file size: 25 GB for high resolution files; 5 GB for low resolution files
- Minimum video duration: 1 sec
- Supported file formats: avi, wmv, mp4, mov, m2p, mp2, mpg, mpeg, flv, mxf, mts, m4v, 3gp

Text and Presentations

- Submit your material in PDF format; .doc or .ppt files are not suitable for long-term viability.
- A collection of figures may also be combined in a PDF file.

Spreadsheets

- Spreadsheets should be submitted as .csv or .xlsx files (MS Excel).

Specialized Formats

- Specialized format such as .pdb (chemical), .wrl (VRML), .nb (Mathematica notebook), and .tex can also be supplied.

Collecting Multiple Files

- It is possible to collect multiple files in a .zip or .gz file.

Numbering

- If supplying any supplementary material, the text must make specific mention of the material as a citation, similar to that of figures and tables.
- Refer to the supplementary files as “Online Resource”, e.g., “... as shown in the animation (Online Resource 3)”, “... additional data are given in Online Resource 4”.
- Name the files consecutively, e.g. “ESM_3.mpg”, “ESM_4.pdf”.

Captions

- For each supplementary material, please supply a concise caption describing the content of the file.

Processing of supplementary files

- Supplementary Information (SI) will be published as received from the author without any conversion, editing, or reformatting.

Accessibility

In order to give people of all abilities and disabilities access to the content of your supplementary files, please make sure that

- The manuscript contains a descriptive caption for each supplementary material
- Video files do not contain anything that flashes more than three times per second (so that users prone to seizures caused by such effects are not put at risk)