

CAPÍTULO 07

DOI:10.29327/5586690.1-7

NOVOS ANTIBIÓTICOS A PARTIR DE CAROTENOIDES BACTERIANOS

NEW ANTIBIOTICS FROM BACTERIAL CAROTENOIDS

Jaqueline dos Santos Silva Pinheiro Rodrigues
Universidade Federal de Pernambuco

Amanda Vieira de Barros
Universidade Federal de Pernambuco

Fábio Nildo dos Santos
Universidade Federal de Pernambuco

Karen Cristina da Silva Moreira
Universidade Federal de Pernambuco

Gabriela de Lima Torres
Universidade Federal de Pernambuco

Maria Betânia Melo de Oliveira
Universidade Federal de Pernambuco

RESUMO

Carotenoides são pigmentos com tonalidades que variam do amarelo ao vermelho, sendo classificados como carotenos e xantofilas a depender da estrutura química. Estão presentes em animais, plantas, fungos, bactérias e outros microrganismos fotossintetizantes e não-fotossintetizantes. Comercialmente os carotenoides são largamente utilizados pelas indústrias como corante alimentício. Todavia, além de colorir estes compostos também apresentam outras funcionalidades como proteção solar, ação antioxidante, antitumoral, antimicrobiana e na alimentação são precursores de vitamina A. Podendo ser utilizados em diversas áreas da indústria como cosmética, conservação de alimentos, suplementos alimentares e produção de antibióticos, visto que apresentam considerável potencial antimicrobiano, já descrito na literatura sobre bactérias Gram-positivas, Gram-negativas, enterobactérias, fungos e vírus. Considerando o aumento da quantidade de microrganismos resistentes aos tratamentos antibióticos convencionais e a busca por novos agentes antimicrobianos, os carotenoides podem ser uma opção valiosa nesta guerra biológica. Atualmente a principal fonte de obtenção dos carotenoides é a sintética e uma pequena parcela é extraída de plantas e outros organismos. No entanto, a literatura mostra que a utilização de bactérias como fonte para a produção e extração destes pigmentos é promissora. Podendo-se, portanto, considerar os carotenoides extraídos de bactérias uma opção vantajosa para a obtenção de novos antibióticos.

PALAVRAS-CHAVE: Pigmentos; Resistência bacteriana; Antimicrobiano.

INTRODUÇÃO

Em 1928, Alexander Fleming descobriu uma substância, mais tarde chamada de penicilina, que poderia matar as bactérias que estudava (Bruna *et al.*, 2021). Ao longo do século passado, a investigação produziu muitos novos antibióticos. Desde a década de 1990, no entanto, o número de agentes antimicrobianos descobertos diminuiu significativamente, com um aumento simultâneo e alarmante do fenômeno da resistência aos antibióticos (Terreni; Tacani; Pregnolato, 2021).

O termo antimicrobiano é comumente utilizado e inclui, além das substâncias que atuam sobre as bactérias, substâncias que interferem no crescimento e/ou reprodução de outros microrganismos, como vírus, fungos e parasitas. Os antibióticos são substâncias que podem impedir a reprodução de bactérias ou matá-las. Quando esse objetivo é alcançado, destaca-se que o microrganismo é sensível ao medicamento. Porém, quando são necessárias altas doses de antibióticos e seus efeitos são ineficazes, o microrganismo é considerado resistente (Sampaio *et al.*, 2018).

A disponibilidade e o fornecimento sustentáveis de antimicrobianos estão sob constante ameaça, a nível local e global. A escassez de antimicrobianos dificulta cada vez mais o acesso atempado a tratamentos eficazes (Shafiq *et al.*, 2021). Portanto, o atual

aumento da resistência aos medicamentos em patógenos pode ser devido ao aumento do uso indiscriminado de antibióticos atualmente, o que levou ao fenômeno da resistência bacteriana aos microbianos (Numan *et al.*, 2018). Para superar este tipo de resistência aos medicamentos por parte dos patógenos, é necessário desenvolver antibióticos a partir de novas fontes.

Os carotenóides são os pigmentos mais diversos e comuns encontrados na natureza. Além disso, todos eles compartilham a mesma estrutura de unidades de isopreno e são classificados como carotenos se forem hidrocarbonetos e xantofilas se forem derivados do oxigenados. Os carotenóides mais comuns são baseados em uma cadeia de carbono C40 simétrica, por exemplo, carotenos como β -caroteno e licopeno, e xantofilas como astaxantina, zeaxantina e β -criptoxantina. Os carotenóides menos frequentes são aqueles com comprimentos de cadeia C30 e C50, que só podem ser encontrados em bactérias não fotossintéticas e arqueas (Vila *et al.*, 2019).

Embora as bactérias estejam normalmente relacionadas a patologias humanas, os carotenóides das bactérias são tão seguros quanto os obtidos de fontes convencionais, como plantas, ou através de síntese química. Portanto, os carotenóides bacterianos também podem ser utilizados em produtos farmacêuticos, nutracêuticos, cosméticos e alimentos (López *et al.*, 2023). Com base no exposto, este estudo teve como objetivo realizar um capítulo de livro com dados relacionados aos carotenóides utilizados como agentes antimicrobianos, listando dados dos últimos anos.

Carotenoides

Classificação, biossíntese e propriedades gerais

Os carotenoides são pigmentos lipossolúveis, altamente insaturados de cor vermelha, laranja ou amarela e podem ser encontrados em plantas, fungos, bactérias e algas (Bhatt; Patel, 2020). Sua estrutura isoprenoide determina suas atividades e propriedades medicinais. Atualmente são conhecidos 600 carotenoides e estima-se que esse número se aproxima dos 750 (Singh *et al.*, 2024). Entretanto, destes apenas 100 carotenoides são encontrados com frequência em alimentos consumidos diariamente. Os cinco principais carotenóides, como α -caroteno, β -caroteno, licopeno, β -criptoxantina, luteína e zeaxantina, constituem 95% da nossa dieta (Kiokias; Proestos; Varzakas, 2016; Singh *et al.*, 2024).

Os carotenoides são classes de moléculas sensíveis ao oxigênio, calor e luz (Higuera-Ciapura *et al.*, 2004; Kirti *et al.*, 2014). Grande parte de suas propriedades físico-químicas advém das ligações duplas conjugadas (CDBs). Os CDBs são responsáveis pela cor da maioria dos carotenoides, são necessários no mínimo sete CDBs para obter um carotenoide colorido (Mapelli-Brahm *et al.*, 2020). Esses pigmentos são divididos em grupos de carotenos livres de oxigênio (α -caroteno, β -caroteno, γ -caroteno, licopeno e toruleno) e xantofilas contendo oxigênio (astaxantina, luteína, zeaxantina, β -criptoxantina, fucoxantina e cantaxantina) (Aziz *et al.*, 2020; Niranjana *et al.*, 2015).

Atividades antioxidante, antimicrobiana e fotoprotetora são frequentemente associadas a esses pigmentos. Possuem como subproduto do seu metabolismo a vitamina A e por isso são frequentemente chamados de pró-vitamina A (Pradhan *et al.*, 2021; Singh *et al.*, 2024). Além de apresentarem efeitos benéficos sobre doenças cardiovasculares, cancro e cataratas (Hermanns *et al.*, 2020; Novoveská *et al.*, 2019). São amplamente utilizados na indústria alimentícia devido sua coloração, o que tem contribuído no crescimento desse mercado. Os pigmentos sintéticos são os mais utilizados industrialmente, uma pequena parcela é extraída de plantas, algas e microrganismos (Mezzomo; Ferreira, 2016).

Carotenoides microbianos tem se mostrado uma alternativa vantajosa quando comparados com cores artificiais e inorgânicas. Os fatores estão relacionados a fermentação que ocorre mais rápido e produtivo que outros processos químicos, crescimento rápido e fácil, requer meios de cultura baratos, independe de condições sazonais e permite maior diversidade de cores (Choksi; Vora; Shrivastava, 2020; Kirti *et al.*, 2014; Sen; Barrow; Deshmukh, 2019). Além de possuir inúmeras ações terapêuticas, incluindo antibióticas, antitumorais, cicatrizantes e antioxidantes (Choksi; Vora; Shrivastava, 2020).

Resistência bacteriana

A resistência bacteriana pode ocorrer de forma natural ou ser adquirida, podendo ter origem de mutações, aquisição de material genético e alteração da expressão de genes. Embora esse processo possa parecer inevitável, o uso generalizado e excessivo desses

medicamentos acelera o surgimento e disseminação de cepas resistentes em habitats humanos, animais e ambientais (Feng *et al.*, 2023).

Para o enfrentamento dos patógenos resistentes a antimicrobianos, a Organização Mundial da Saúde (OMS) listou as bactérias que apresentam prioridade global para o desenvolvimento de novas e eficientes alternativas terapêuticas (OMS, 2024). Isolados de *Acinetobacter baumannii*, *Mycobacterium tuberculosis* e das enterobactérias (Resistentes a carbapenêmicos e cefalosporinas) são patógenos de prioridade crítica para o desenvolvimento de novas terapias, pois são responsáveis por causar graves infecções (Ma *et al.*, 2020; Patil *et al.*, 2021). E mesmo que essas bactérias estejam envolvidas, em sua maioria, em infecções nosocomiais, esse patógenos podem estar presentes em diversos ambientes, como alimentos, água, solo, plantas e esgotos, que servem de reservatórios para essas bactérias (Klockgether; Tummler, 2017; Havenga *et al.*, 2019; Pachori *et al.*, 2019).

Dados revelam que mais de 700 mil pessoas morrem mundialmente devido a bactérias resistentes, mas esses números podem chegar a 10 milhões de mortes até 2050 (Mancuso *et al.*, 2021). As bactérias pertencentes a esse grupo, tem altos índices de resistência aos antibióticos disponíveis na clínica (Oliveira *et al.*, 2020; Bhatia *et al.*, 2021). Várias classes de importantes antibióticos como macrolídeos, tetraciclina, oxazolidinonas, β -lactâmicos, lipopeptídeos, combinações de inibidores de β -lactâmico- β -lactamase, bem como antibióticos de última linha, como glicopeptídeos, carbapenêmicos e polimixinas, já possuem resistência registrada em vários países (Zaman *et al.*, 2017).

Os altos índices de ineficácia desses antibióticos, são resultado da presença de diversos mecanismos de resistência e virulência (Gajdács *et al.*, 2021). Para resistir a ação de antibióticos, essas bactérias podem alterar o sítio alvo (ex. modificação de enzimas topoisomerase ou subunidades ribossômicas) (Wilson *et al.*, 2020), diminuir a absorção de drogas (ex. mutação em proteínas de membrana) (Zou *et al.*, 2020), produzir de biofilmes e enzimas degradantes (ex. β -lactamases) (Flach *et al.*, 2014), superexpressar de bombas de efluxo (Martins *et al.*, 2013) ou adaptar de vias metabólicas alternativas (por exemplo, metabolismo do ácido fólico) (Ryback; Bortfeld-Miller; Vorholt, 2022).

Carotenoides como agentes antimicrobianos

O crescente interesse em pesquisas que exploram a extração e identificação de compostos com propriedades antimicrobianas de diversas fontes ocorre devido à crescente resistência dos agentes infecciosos aos antibióticos tradicionais, o que limita sua eficácia (Mendes-Silva *et al.*, 2021). Esses compostos podem ser de natureza proteica, como proteínas, peptídeos e enzimas, ou metabólitos secundários, como antioxidantes, que são naturalmente produzidos pelas células. Os carotenoides têm demonstrado atividade antimicrobiana contra uma variedade de micro-organismos, incluindo bactérias, fungos e vírus, o que amplia seu potencial de aplicação (Lima, 2016).

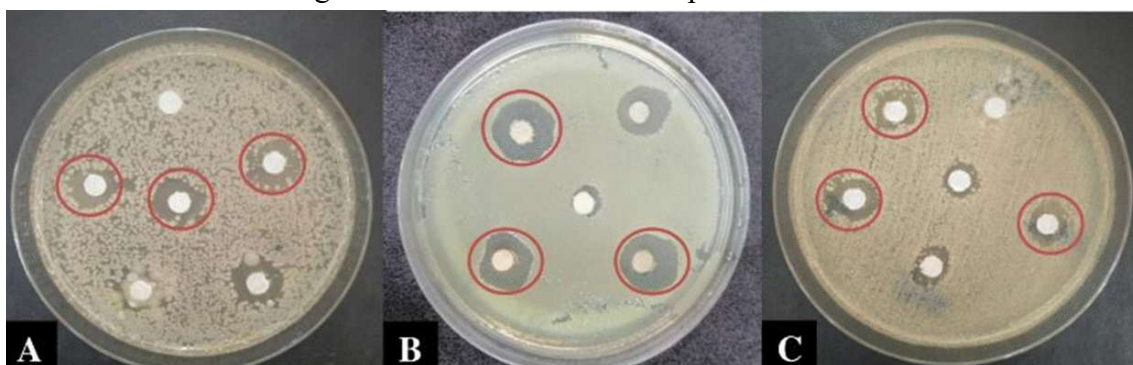
Eles atuam por diversos mecanismos, como desestabilização da membrana celular, inibição de enzimas vitais e interferência no metabolismo microbiano, o que reduz a probabilidade de resistência microbiana. São geralmente estáveis em diferentes condições ambientais, o que facilita sua incorporação em produtos diversos, como alimentos, cosméticos e materiais médicos. Além da atividade antimicrobiana, muitos carotenoides também exibem propriedades antioxidantes, o que pode contribuir para a proteção contra o estresse oxidativo e a manutenção da qualidade dos produtos (Monte Verde, 2023).

No trabalho de Silva (2020), foram analisadas diferentes cepas de *Rhodotorula* sp. para produção de carotenoides, utilizando soro de leite de queijo coalho como substrato em fermentação submersa. Das cepas testadas *Rhodotorula glutinis* foi a que apresentou o melhor resultado produzindo 69,32 mg/L de carotenoides totais a partir de 15,5 g/L de biomassa seca, com consumo de 8,16 g/L de lactose. Esses carotenoides mostraram atividade antimicrobiana contra bactérias gram-negativas e gram-positivas, inibindo significativamente o crescimento bacteriano. Além disso, apresentaram forte capacidade antioxidante, evidenciando seu potencial como aditivo alimentar natural alternativo. Os resultados sublinham a eficiência do uso do soro de leite como substrato na produção de carotenoides por *Rhodotorula* sp., destacando aplicações promissoras na indústria e na saúde alimentar.

Sahli *et al.*, (2022) realizaram testes antimicrobianos com carotenoides extraídos três cepas de haloarchaea: *Haloferax* sp. (ME16), *Halogeometricum* sp. (ME3) e *Haloarcula* sp. (BT9), contra oito cepas bacterianas patogênicas para humanos e peixes. As cepas patogênicas humanas foram *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*,

Pseudomonas aeruginosa e *Staphylococcus aureus* e as patogênicas de peixes incluíram *Pseudomonas anguilliseptica*, *Aeromonas salmonicida*, *Vibrio anguillarum* e *Photobacterium damsela*. Os resultados revelaram que todas as cepas testadas tiveram seu crescimento inibido, exceto *Aeromonas salmonicida*, com halos de inibição de até 13 mm (fig. 1).

Figura 1. Teste antimicrobiano por difusão em disco.



Legenda: (A): extratos de ME3 contra *Vibrio anguillarum*; (B): extratos de BT9 contra *Pseudomonas aeruginosa*; (C): extratos de ME16 contra *Pseudomonas anguilliseptica*. Os círculos vermelhos delimitam as zonas de inibição. Fonte: (Sahli et al., 2022)

Os carotenoides emergem como promissores agentes antimicrobianos devido às suas propriedades eficazes contra uma ampla gama de microorganismos incluindo bactérias, fungos e vírus. Suas atividades são fundamentadas em diversos mecanismos de ação, que vão desde a interferência na integridade da membrana celular até a inibição de processos metabólicos essenciais nos microrganismos.

CONCLUSÃO

Para avançar nesse campo promissor, futuras pesquisas devem se concentrar na compreensão mais aprofundada dos mecanismos de resistência desenvolvidos pelos micro-organismos frente aos carotenoides. Além disso, é essencial explorar formulações inovadoras que otimizem a eficácia antimicrobiana dos carotenoides em diferentes contextos, garantindo ao mesmo tempo sua segurança e estabilidade. Estudos adicionais sobre a segurança a longo prazo e a toxicidade dos carotenoides são necessários para

respaldar seu uso em aplicações terapêuticas e industriais. Assim, os carotenoides não apenas oferecem uma alternativa natural e eficaz aos agentes antimicrobianos convencionais, mas também apresentam potencial para transformar o paradigma atual de combate às infecções microbianas, contribuindo significativamente para a saúde pública e para a indústria farmacêutica e alimentícia.

REFERÊNCIAS

- BHATIA, P. *et al.* Antibacterial activity of medicinal plants against ESKAPE: An update. *Heliyon*, v. 7, n. 2, p. e06310, 2021.
- BHATT, T.; PATEL, K. Carotenoids: Potent to Prevent Diseases Review. *Natural Products and Bioprospecting*, v. 10, n. 3, p. 109–117, 1 jun. 2020.
- BRUNA, Tamara *et al.* Silver nanoparticles and their antibacterial applications. *International journal of molecular sciences*, v. 22, n. 13, p. 7202, 2021.
- BOER, F. Y., IMHOF, A., VELIKOV, K. P. Encapsulation of colorants by natural polymers for food applications. *Coloration Technol.*, v.135, p. 183 – 194, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1111/cote.12393>
- CHADNI, Z., RAHAMAN, MH, JERIN, I., HOQUE, KMF e Reza, MA (2017). Extração e otimização da produção de pigmento vermelho como metabólitos secundários de *Talaromyces verruculosus* e seu potencial uso na indústria têxtil. *Micologia* , 8 (1), 48–57. <https://doi.org/10.1080/21501203.2017.1302013>
- CHOKSI, J.; VORA, J.; SHRIVASTAVA, N. Bioactive Pigments from Isolated Bacteria and Its Antibacterial, Antioxidant and Sun Protective Application Useful for Cosmetic Products. *Indian Journal of Microbiology*, v. 60, n. 3, p. 379–382, 1 set. 2020.
- FRANÇA, F. V. C. Compostos bioativos de frutas amazônicas e suas utilizações: revisão integrativa. 2022. DOI: <http://dspace.sti.ufcg.edu.br:8080/jspui/handle/riufcg/28459>
- FENG, J. *et al.* Multitarget antibacterial drugs: An effective strategy to combat bacterial resistance. *Pharmacology & Therapeutics*, p. 108550, 2023.

- FLACH, J. *et al.* Adhesion and production of degrading enzymes by bacteria isolated from biofilms in raw milk cooling tanks. *Food Science and Technology*, v. 34, p. 571-576, 2014.
- HALLIWELL, B. Biochemistry of oxidative stress. *Biochem Soc Trans*, v. 35, n. Pt 5, p. 1147-1150, nov. 2007. PMID: 17956298. DOI: 10.1042/BST0351147.
- HAVENGA, B. *et al.* Exploring the antimicrobial resistance profiles of WHO critical priority list bacterial strains. *BMC microbiology*, v. 19, p. 1-16, 2019.
- HERMANN, A. S. *et al.* Carotenoid Pigment Accumulation in Horticultural Plants. *Horticultural Plant Journal*, v. 6, n. 6, p. 343–360, 1 nov. 2020.
- KIOKIAS, S.; PROESTOS, C.; VARZAKAS, T. A review of the structure, biosynthesis, absorption of carotenoids-analysis and properties of their common natural extracts. *Current Research in Nutrition and Food Science*, v. 4, n. SpecialIssue1, p. 25–37, 2016.
- KIRTI, K. *et al.* Colorful World of Microbes: Carotenoids and Their Applications. *Advances in Biology*, v. 2014, n. 1, p. 837891, 1 jan. 2014.
- KLOCKGETHER, J.; TÜMMLER, B. Recent advances in understanding *Pseudomonas aeruginosa* as a pathogen. *Food Research*, v. 6, 2017.
- LAMBERT, P. A. Bacterial resistance to antibiotics: modified target sites. *Advanced drug delivery reviews*, v. 57, n. 10, p. 1471-1485, 2005.
- LEITÃO, Amanda Cavalcante. Avaliação in vitro da atividade antibacteriana da menadiona isolada e associada à oxacilina frente a cepas de *Staphylococcus aureus*: análise em células planctônicas e biofilme. 2023. Dissertação (Mestrado em Microbiologia Médica) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2023. Disponível em: <http://repositorio.ufc.br/handle/riufc/75001>
- LÓPEZ, Gerson-Dirceu *et al.* Bacterial carotenoids: extraction, characterization, and applications. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, v. 53, n. 6, p. 1239-1262, 2023.
- MA, Y. X. *et al.* Considerations and caveats in combating ESKAPE pathogens against nosocomial infections. *Advanced Science*, v. 7, n. 1, p. 1901872, 2020.

MANCUSO, G. *et al.* Bacterial antibiotic resistance: The most critical pathogens. *Pathogens*, v. 10, n. 10, p. 1310, 2021.

MARTINS, M. *et al.* A simple method for assessment of MDR bacteria for over-expressed efflux pumps. *The open microbiology journal*, v. 7, p. 72, 2013.

MENDES-SILVA, Tayane de Cássia Dias *et al.* Produção do carotenoide sarcinaxantina por *Kocuria palustris* isolada de solo de Caatinga do Nordeste do Brasil e suas atividades antioxidante e fotoprotetora. *Revista Eletrônica de Biotecnologia*, v. 53, setembro de 2021, páginas 44-53. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejbt.2021.05.004>.

MEZZOMO, N.; FERREIRA, S. R. S. Carotenoids Functionality, Sources, and Processing by Supercritical Technology: A Review. *Journal of Chemistry*, v. 2016, n. 1, p. 3164312, 1 jan. 2016.

MONTE VERDE, Priscila Chaves; GONÇALVES, Inaê Santos. Revisão bibliométrica: *Schinus terebinthifolia* e suas aplicações na agricultura e medicina. 2023. Disponível em: <https://repositorio.ifes.edu.br/handle/123456789/3834>.

NOVOVESKÁ, L. *et al.* Microalgal Carotenoids: A Review of Production, Current Markets, Regulations, and Future Direction. *Marine Drugs* 2019, Vol. 17, Page 640, v. 17, n. 11, p. 640, 13 nov. 2019.

NUMAN, Muhammad *et al.* Therapeutic applications of bacterial pigments: a review of current status and future opportunities. *3 Biotech*, v. 8, p. 1-15, 2018.

OLIVEIRA, D. M. *et al.* Antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. *Clinical microbiology reviews*, v. 33, n. 3, p. e00181-19, 2020.

OMS Global Priority List of Antibiotic-Resistant Bacteria to Guide Research, Discovery, and Development of New Antibiotics. World Health Organisation (WHO) 2024.

PACHORI, P.; GOTHALWAL, R.; GANDHI, P. Emergence of antibiotic resistance *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care unit; a critical review. *Genes & diseases*, v. 6, n. 2, p. 109-119, 2019.

PACHORI, P.; GOTHALWAL, R.; GANDHI, P. Emergence of antibiotic resistance *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care unit; a critical review. *Genes & diseases*, v. 6, n. 2, p. 109-119, 2019.

PATIL, A. *et al.* Bacteriophages for ESKAPE: Role in pathogenicity and measures of control. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, v. 19, n. 7, p. 845-865, 2021.

PRADHAN, S. P. *et al.* Carotenoids. *Nutraceuticals and Health Care*, p. 135–157, 1 jan. 2021.

RAMALHO, A.; Funções plenamente reconhecidas de nutrientes: vitamina A, 4a. ed., Ilsi: São Paulo, 2010.

RYBACK, B. ; BORTFELD-MILLER, M.; VORHOLT, J. A. Metabolic adaptation to vitamin auxotrophy by leaf-associated bacteria. *The ISME Journal*, v. 16, n. 12, p. 2712-2724, 2022.

SAHLI, K. *et al.* Characterization and biological activities of carotenoids produced by three haloarchaeal strains isolated from Algerian salt lakes. *Archives of Microbiology*, v. 204, n. 1, p. 1-10, 1 jan 2022.

SAMPAIO, P. S.; SANCHO, L.; LAGO, R. F. Implementação da nova regulamentação para prescrição e dispensação de antimicrobianos: possibilidades e desafios. *Cadernos Saúde Coletiva*, v. 26, p. 15-22, 2018.

SEN, T.; BARROW, C. J.; DESHMUKH, S. K. Microbial pigments in the food industry —challenges and the way forward. *Frontiers in Nutrition*, v. 6, p. 418288, 5 mar. 2019.

SILVA, Sabrina Roberta Santana da. Potencial biotecnológico da produção de pigmentos carotenoides por *Rhodotorula* spp. em soro de queijo coalho. Tese. VETTESSES, ID: vtt-222191, Biblioteca responsável: BR68.1.

<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/vtt-222191>

SINGH, A. *et al.* Recent Advancement in Therapeutic Activity of Carotenoids. 20 mar. 2024.

SHAFIQ, Nusrat *et al.* Shortage of essential antimicrobials: a major challenge to global health security. *BMJ global health*, v. 6, n. 11, p. e006961, 2021.

TERRENI, Marco; TACCANI, Marina; PREGNOLATO, Massimo. New antibiotics for multidrug-resistant bacterial strains: latest research developments and future perspectives. *Molecules*, v. 26, n. 9, p. 2671, 2021.

WILSON, D. N. *et al.* Target protection as a key antibiotic resistance mechanism. *Nature Reviews Microbiology*, v. 18, n. 11, p. 637-648, 2020.

ZAMAN, S. B. *et al.* A review on antibiotic resistance: alarm bells are ringing. *Cureus*, v. 9, n. 6, 2017.

ZOU, L. *et al.* Bacterial metabolism rescues the inhibition of intestinal drug absorption by food and drug additives. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 117, n. 27, p. 16009-16018, 2020.