DO LABORATÓRIO À INDÚSTRIA: A TRANSFERÊNCIA DE OXIGÊNIO COMO EIXO NA PRODUÇÃO MICROBIANA DE ENZIMAS E ANTIBIÓTICOS

Martins, F. F.[1], Magalhães, J. L. C.[1,2], Silva, O. J. A.[1,2], Marieli de Lima[3]

[1] Flávio Francisco Martins, Universidade Federal de Uberlândia – Campus Patos de Minas – MG, Brasil, e-mail: flaviofarma.martins@gmail.com
[1,2] José Lucas Cardoso Magalhães, Universidade Federal de Uberlândia – Campus Patos de Minas – MG, Brasil
[1,2] Ordarlei José Aparecido Silva, Universidade Federal de Uberlândia – Campus Patos de Minas – MG, Brasil
[3] Marieli de Lima, Universidade Federal de Uberlândia – Campus Patos de Minas – MG, Brasil

Resumo: A fermentação microbiana converte resíduos agroindustriais em bioprodutos de alto valor, como enzimas e antibióticos. Esta revisão integra dezesseis estudos sobre fermentação em estado sólido e submersa, articulando resíduos, enzimas, aeração, escalonamento e viabilidade econômica. O desempenho depende menos do micro-organismo isolado e mais do controle do cultivo, sendo a transferência de oxigênio o fator mais crítico e o uso de resíduos baratos a chave para a viabilidade industrial.

Palavras-chave: Fermentação em estado sólido; fermentação submersa; enzimas microbianas; transferência de oxigênio; economia circular

INTRODUÇÃO

Os processos fermentativos estão no centro da bioeconomia moderna e oferecem uma rota atraente para transformar matérias-primas de baixo custo, sobretudo resíduos agroindustriais, em produtos de alto valor, como enzimas e antibióticos. A indústria de processamento de frutas e hortaliças, por exemplo, descarta o equivalente a cerca de 25% a 30% da matéria-prima na forma de resíduos (Ray et al., 2025), enquanto países de forte base agrícola, como o Brasil, geram volumes expressivos de biomassa residual (Santos et al., 2018). Ricos em açúcares, fibras e proteínas, esses materiais funcionam como substratos alternativos para o cultivo microbiano.

Para se ter uma ideia do potencial econômico envolvido, projeções indicam que o mercado associado à biotecnologia pode alcançar a ordem de trilhões de dólares nas próximas décadas (Yang et al., 2022). Ainda assim, transformar uma descoberta de laboratório em uma produção industrial aplicável e viável é um percurso notoriamente difícil. O intervalo entre a prova de conceito em escala de bancada e a produção comercial é frequentemente chamado de vale da morte da biotecnologia industrial, justamente porque é nessa travessia que a maioria das inovações fracassa: estima-se que apenas uma pequena fração chegue ao mercado (Yang et al., 2022). O nome reflete o fato de que processos bem-sucedidos no laboratório muitas vezes perdem desempenho ou deixam de ser economicamente viáveis quando ampliados, fazendo com que a iniciativa seja abandonada por inviabilidade técnica ou financeira. Entre os principais obstáculos a esse aumento de escala estão a perda de homogeneidade nos grandes reatores, com o surgimento de gradientes de oxigênio, substrato, pH e temperatura, as limitações de transferência de massa e de calor e o estresse mecânico imposto às células, fatores que, somados, costumam reduzir a produtividade observada em laboratório (Yang et al., 2022; Garcia-Ochoa e Gomez, 2009).

A conversão desses substratos ocorre essencialmente por duas vias. Na fermentação submersa, as células crescem dispersas em meio líquido; na fermentação em estado sólido (FES), desenvolvem-se sobre um suporte úmido, com pouca ou nenhuma água livre (Santos et al., 2018). Embora a fermentação submersa responda pela maior parte dos preparados enzimáticos comerciais, a FES vem ganhando espaço por reproduzir melhor o ambiente natural dos fungos filamentosos e por oferecer vantagens operacionais, como menor consumo de água e energia e recuperação mais simples do produto (Qasim et al., 2025; Ray et al., 2025).

Independentemente da via escolhida, o êxito de um bioprocesso depende do ajuste fino das condições de cultivo. Entre elas, a oferta de oxigênio costuma ser

decisiva, já que se trata de um substrato pouco solúvel em meio aquoso e que precisa ser reposto continuamente (Garcia-Ochoa e Gomez, 2009). Esse mesmo princípio reaparece na produção de antibióticos: a penicilina, obtida de *Penicillium*, segue sendo fabricada majoritariamente por fermentação, e os ganhos de produtividade vêm acompanhados de preocupações ambientais crescentes, como o descarte de efluentes e a resistência antimicrobiana (Haque et al., 2024).

Os micro-organismos empregados nesses processos são variados e incluem tanto fungos filamentosos (como *Aspergillus*, *Penicillium* e *Mucor*) quanto bactérias do grupo das actinobactérias, em especial o gênero *Streptomyces*. Apesar das diferenças biológicas, todos esses sistemas compartilham um mesmo conjunto de princípios de engenharia de bioprocessos, o que justifica analisá-los de maneira conjunta.

Diante desse panorama, o presente trabalho tem por objetivo reunir e cruzar dezesseis publicações recentes para construir um quadro integrado sobre a produção microbiana de enzimas e antibióticos. Diferentemente de revisões centradas em um único produto ou modalidade, busca-se evidenciar o fio que conecta resíduos, micro-organismos, transferência de oxigênio e escalonamento, mostrando como esses elementos, em conjunto, determinam a viabilidade técnica e econômica do bioprocesso. Para isso, discutem-se de forma articulada as modalidades de fermentação, a escolha de substratos e micro-organismos, os principais parâmetros de processo e os critérios de escalonamento, além das implicações de sustentabilidade associadas a essas tecnologias.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura de caráter integrativo, que reúne artigos de revisão e estudos experimentais publicados, em sua maioria, na última década. A seleção das fontes priorizou trabalhos revisados por pares e diretamente relacionados a bioprocessos fermentativos, buscando contemplar, de forma equilibrada, as duas principais modalidades de cultivo (fermentação em estado sólido e submersa), diferentes classes de micro-organismos e de produtos, e os aspectos de engenharia de processo e de escalonamento. Os textos foram lidos na íntegra e analisados de forma comparativa, com o intuito de identificar pontos de convergência e de complementaridade entre eles.

A análise foi organizada em torno de eixos temáticos que acompanham a lógica de um bioprocesso: as modalidades de fermentação; os substratos e os agentes microbianos; as classes de produtos obtidos; os parâmetros físico-químicos de processo, com ênfase na transferência de oxigênio; o escalonamento de biorreatores; e as estratégias de intensificação, incluindo os aspectos ambientais. Sempre que pertinente, dados quantitativos relatados pelos autores (como atividades enzimáticas e respostas de produtividade) foram extraídos e reunidos para subsidiar a discussão.

Optou-se por uma abordagem qualitativa e comparativa, e não meramente descritiva: mais do que sintetizar as principais informações de cada estudo de forma isolada, procurou-se confrontar seus achados entre si, identificando tanto consensos quanto divergências de ênfase. Assim, tanto os estudos de natureza experimental quanto as revisões de literatura foram tratados como peças complementares de um mesmo quadro analítico.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Escopo analítico dos estudos selecionados

A Tabela 1 sintetiza o propósito e a contribuição central de cada um dos artigos reunidos nesta revisão. Ao todo, foram analisados dezesseis trabalhos: seis artigos de revisão e dez estudos experimentais. Essa composição (uma base ampla de revisões somada a um número expressivo de estudos experimentais) permitiu confrontar o panorama geral do tema com dados de processo obtidos em condições controladas, em especial no que se refere à produção de enzimas a partir de resíduos.

A leitura conjunta dos trabalhos revela que a fermentação submersa ainda é a modalidade mais consolidada industrialmente, respondendo pela maior parte dos preparados enzimáticos comerciais, enquanto a fermentação em estado sólido (FES) tem concentrado boa parte das pesquisas voltadas ao aproveitamento de resíduos (Santos et al., 2018; Ray et al., 2025). Em termos de desempenho, há relatos de que a FES proporciona maiores rendimentos enzimáticos do que a fermentação submersa quando se trabalha com fungos filamentosos, por reproduzir melhor o seu ambiente natural; em contrapartida, a fermentação submersa oferece controle mais preciso das condições de cultivo e costuma ser a via preferencial para metabólitos secundários e antibióticos (Santos et al., 2018; Barbuto Ferraiuolo et al., 2021).

As duas modalidades também se distinguem no processamento associado. Na FES, a obtenção do produto a partir de meios mais concentrados tende a simplificar a etapa de recuperação (*downstream*), ao passo que a fermentação submersa, por trabalhar com caldos diluídos, costuma exigir etapas de concentração e purificação mais intensas (Qasim et al., 2025; Santos et al., 2018). No estudo de Qasim et al. (2025), por exemplo, a protease foi purificada por cromatografia de troca iônica, o que evidencia que a separação é parte integrante do desenho do bioprocesso. Já o preparo do substrato (*upstream*), na FES, envolve

principalmente o ajuste de umidade e o pré-tratamento do resíduo, ao passo que na fermentação submersa exige a formulação e a esterilização do meio líquido.

Tabela 1. Síntese das dezesseis fontes analisadas, quanto ao tipo e à contribuição central.

Fonte	Tipo	Contribuição central
Santos et al. (2018)	Revisão	Enzimas por FES; substratos e fungos predominantes; cenário brasileiro de resíduos.
Ray et al. (2025)	Revisão	Bioprodutos além de enzimas; economia circular e ciclo de vida.
Qasim et al. (2025)	Experim.	Protease por *Mucor racemosus*; umidade, aeração e tambor rotativo.
Boruta (2021)	Revisão	Co-cultivo submerso para ativar metabólitos em *Streptomyces*.
Barbuto Ferraiuolo et al. (2021)	Revisão	Fármacos por *Streptomyces*; oxigênio, batelada alimentada e reator.
Garcia-Ochoa e Gomez (2009)	Revisão	Transferência de oxigênio (OTR), coeficiente kLa e critérios de escalonamento; base conceitual.
Yang et al. (2022)	Experim.	Efeito do oxigênio na produtividade da penicilina; abordagem de escala.
Veiter et al. (2020)	Experim.	Janela ótima de potência, oxigênio e consumo de substrato (pellets).
Haque et al. (2024)	Revisão	Avanços na penicilina; inteligência artificial, efluentes e resistência.
Khanahmadi et al. (2018)	Experim.	Xilanase por *A. niger* em FES; resíduos, biorreator de bandeja e aeração superficial.
Montoya et al. (2021)	Experim.	Enzimas lignocelulolíticas por *T. versicolor*; leito fixo piloto e aeração forçada.
Sosa-Martínez et al. (2023)	Experim.	Co-produção de enzimas hidrolíticas por FES de resíduos; economia biocircular.
Villanueva Gaete et al. (2025)	Experim.	Celulase por *Bacillus smithii* de resíduo; análise de custo de produção.
Saeed et al. (2025)	Experim.	Amilase por *B. amyloliquefaciens* de casca de manga; otimização por RSM.
Syromiatnykov et al. (2025)	Experim.	Antibiótico por *S. cyanogenus*; meio de baixo custo e elevada demanda de aeração.
Yang et al. (2024)	Experim.	Antifúngico por *S. yanglinensis* em fermentação submersa; oxigênio dissolvido e pH.

Modalidades fermentativas e valorização de resíduos

A revisão de Santos et al. (2018), que reuniu dezenas de trabalhos sobre produção de enzimas por FES, apontou o farelo de trigo e os resíduos da fruticultura como os substratos mais empregados e a celulase como a enzima mais frequente. Quanto aos agentes biológicos, os fungos filamentosos predominam de forma clara nesses processos (com destaque para *Aspergillus niger*), justamente por se adaptarem bem ao crescimento sobre suportes sólidos; leveduras e bactérias aparecem com menor frequência nos estudos de FES voltados a enzimas, ao passo que as actinobactérias ganham relevância quando o alvo são os antibióticos (Santos et al., 2018).

Esse panorama foi ampliado por Ray et al. (2025), que mostraram que um mesmo tipo de substrato (os resíduos de frutas e hortaliças) pode ser convertido em uma variedade de produtos que vai muito além das enzimas e dos ácidos orgânicos. A partir dessas cascas e bagaços é possível obter, por exemplo, proteína unicelular, biossurfactantes, exopolissacarídeos, pigmentos, prebióticos e até biocombustíveis. O ganho, portanto, não está em produzir mais de um único composto, mas em diversificar os bioprodutos extraídos de um material que antes seria descartado, agregando-lhe valor.

Na FES, o resultado é fortemente condicionado por variáveis como tempo de fermentação, temperatura, pH, umidade e atividade de água, cujo ajuste depende do par substrato–micro-organismo (Santos et al., 2018). O tempo de fermentação foi o parâmetro mais frequentemente avaliado nos estudos de otimização; na prática, o momento ideal de coleta é definido pelo acompanhamento da atividade do produto ao longo do cultivo, colhendo-se quando essa atividade atinge o valor máximo, antes que comece a declinar por esgotamento de nutrientes ou degradação do produto (Santos et al., 2018).

A diversidade de enzimas obtidas por FES também merece registro. Além das celulases, predominantes, os trabalhos reunidos por Santos et al. (2018) relatam a produção de amilases, pectinases e outras hidrolases, muitas voltadas à degradação dos polímeros vegetais presentes nos próprios resíduos usados como substrato. Essa coincidência entre o substrato e a função da enzima ajuda a explicar por que materiais lignocelulósicos são tão eficientes como indutores.

Entre os produtos emergentes destacados por Ray et al. (2025) estão os biossurfactantes obtidos de cascas de frutas, os exopolissacarídeos, os pigmentos e até os chamados pontos de carbono, nanomateriais luminescentes derivados de biomassa. Os autores ponderam, contudo, que o escalonamento da FES enfrenta dificuldades específicas, decorrentes da heterogeneidade do leito sólido e dos gradientes de

temperatura e umidade, e sugerem que a valorização integral dos resíduos tende a ser conduzida em etapas, com atenção à viabilidade técnica e econômica e à avaliação de ciclo de vida.

Resíduos, micro-organismos e enzimas: uma articulação direta

Um conjunto expressivo de estudos experimentais recentes mostra, na prática, como a escolha do resíduo, do micro-organismo e das condições de aeração se articula na produção de enzimas. Khanahmadi et al. (2018) otimizaram a obtenção de xilanase por *Aspergillus niger* em FES, comparando farelo de trigo, sabugo de milho, palha de sorgo e farelo de soja; o farelo de trigo (barato e rico em hemicelulose) conduziu à maior atividade (cerca de 2919 U/g), e a condução em biorreator de bandeja, com aeração superficial e leito mantido entre 28 e 35 °C, rendeu produção 2,5 vezes maior e 24 horas mais rápida do que em frascos.

Sosa-Martínez et al. (2023) foram além de uma única enzima e otimizaram, por metodologia de superfície de resposta, a co-produção de xilanase, pectinase e celulase a partir de resíduos como o bagaço de malte e o bagaço de maçã. A umidade foi a variável de maior efeito, e o extrato obtido nas condições ótimas (com cerca de 582 U/mL de xilanase) foi aplicado com sucesso na extração de pectina de cascas de laranja, um exemplo concreto de economia biocircular, em que o resíduo gera a enzima que, por sua vez, valoriza outro resíduo.

Embora os fungos filamentosos predominem, as bactérias também se mostram competentes. Villanueva Gaete et al. (2025) produziram celulase com *Bacillus smithii* usando resíduo agroindustrial como fonte de carbono, sob agitação de 200 rpm a 35 °C, enquanto Saeed et al. (2025) otimizaram, por planejamento estatístico, a produção de amilase por *Bacillus amyloliquefaciens* a partir de cascas de manga em fermentação submersa. Esses trabalhos ampliam o leque de enzimas obtidas de resíduos (xilanases, celulases, amilases, pectinases e enzimas lignocelulolíticas), reforçando a versatilidade dos bioprocessos e a ligação estreita entre o tipo de resíduo e a enzima de interesse.

A relevância industrial dessas enzimas é considerável. As amilases, por exemplo, respondem por algo entre 25% e 33% do mercado global de enzimas (Saeed et al., 2025), ao passo que celulases, xilanases e enzimas lignocelulolíticas são essenciais em setores como alimentos, rações, têxtil, papel e celulose e biocombustíveis (Khanahmadi et al., 2018; Montoya et al., 2021). O fato de poderem ser produzidas a partir de resíduos de baixo custo é, em boa medida, o que viabiliza economicamente sua aplicação em larga escala. A Tabela 2 reúne os principais estudos experimentais de produção de enzimas analisados, relacionando enzima, micro-organismo, resíduo e modalidade de cultivo.

Tabela 2. Estudos experimentais de produção de enzimas a partir de resíduos agroindustriais, com micro-organismo, modalidade de cultivo e condição de aeração.

Enzima	**Micro-organismo**	**Resíduo**	**Modalidade / aeração**	**Atividade e fonte**
Xilanase	*Aspergillus niger*	Farelo de trigo	FES; bandeja, aeração superficial	≈ 2919 U/g (Khanahmadi et al., 2018)
Lignocelulolíticas (lacase)	*Trametes versicolor*	Resíduos lignocelulósicos	FES; leito fixo, baixa aeração forçada	≈ 6,37 U/g (Montoya et al., 2021)
Xilanase, pectinase e celulase	Consórcio fúngico	Bagaço de malte e de maçã	FES; otimização por RSM	≈ 582 / 23 / 26 U/mL (Sosa-Martínez et al., 2023)
Celulase	*Bacillus smithii*	Resíduo agroindustrial	Submersa; 200 rpm, 35 °C	Custo ≈ US$ 22–23/kg (Villanueva Gaete et al., 2025)
Amilase	*Bacillus amyloliquefaciens*	Casca de manga	Submersa; otimização por RSM	Estável a pH 6 e 60 °C (Saeed et al., 2025)
Protease (coagulante)	*Mucor racemosus*	Farelo de trigo	FES; tambor rotativo, 1 L/min	≈ 5217 U/g (Qasim et al., 2025)

Microrganismos e produção de bioprodutos

A escolha do micro-organismo está diretamente ligada ao produto desejado. Qasim et al. (2025) cultivaram o fungo *Mucor racemosus* para obter uma protease aspártica de ação coagulante do leite, de interesse para a indústria de queijos, e observaram que o farelo de trigo favoreceu o crescimento, enquanto substratos cítricos e muito açucarados o inibiram. Entre as bactérias, o gênero *Streptomyces* destaca-se como uma das plataformas mais versáteis da biotecnologia. Essa vantagem decorre de um conjunto de características próprias dessas actinobactérias: um metabolismo secundário excepcionalmente rico, a capacidade de produzir grande variedade de enzimas extracelulares, a boa adaptação a diferentes meios de cultivo e o crescimento em substratos de baixo custo, o que favorece processos industriais robustos e de fácil escalonamento (Boruta, 2021; Barbuto Ferraiuolo et al., 2021).

No campo dos metabólitos secundários, Boruta (2021) lembra que esses compostos não participam diretamente do crescimento celular e só são

produzidos em resposta a sinais ambientais específicos, como a presença de micro-organismos competidores, a limitação ou o excesso de determinados nutrientes, variações de pH e de oxigênio, a intensidade luminosa e situações de estresse. Justamente por dependerem desses gatilhos, boa parte do potencial genético dos micro-organismos permanece adormecida em cultivos convencionais. Barbuto Ferraiuolo et al. (2021) revisaram a produção, por *Streptomyces*, de antibióticos, imunossupressores, antineoplásicos e fármacos esteroidais, destacando o papel das condições de cultivo no direcionamento do metabolismo.

A penicilina, produzida por *Penicillium chrysogenum*, é o exemplo histórico mais emblemático desse percurso de aprimoramento. Haque et al. (2024) recordam que, das primeiras cepas de *Penicillium* aos micro-organismos industriais atuais, técnicas de mutagênese, biologia molecular e engenharia metabólica permitiram saltos sucessivos de produtividade. Paralelamente, avanços no projeto de biorreatores, na formulação dos meios de cultivo e nas etapas de separação e purificação reduziram custos e ampliaram o acesso ao medicamento.

Transferência de oxigênio e parâmetros de processo

Um fio condutor entre as fontes de cunho mais técnico é a importância do oxigênio dissolvido. Garcia-Ochoa e Gomez (2009) sistematizaram o tema ao mostrar que a concentração de oxigênio no caldo resulta do equilíbrio entre a taxa de transferência de oxigênio (OTR, do inglês *oxygen transfer rate*), governada pelo coeficiente volumétrico de transferência de massa (kLa), e a taxa de consumo de oxigênio pelas células. Como a solubilidade do oxigênio em meio aquoso é baixa, sua transferência costuma ser a etapa limitante dos cultivos aeróbios.

Para que o processo seja projetado e ampliado com segurança, é preciso medir ou prever o kLa de forma confiável. Garcia-Ochoa e Gomez (2009) revisam métodos químicos, físicos e o método dinâmico (apontado pelos autores, à época da publicação, como um dos mais empregados pela simplicidade e razoável precisão) e discutem ainda o uso de correlações empíricas. Tais correlações costumam relacionar o kLa à velocidade superficial do gás, à potência específica fornecida (P/V) e à viscosidade do meio, em expressões do tipo $kLa = C\cdot(Vs)^{a}\cdot(P/V)^{b}\cdot(\mu)^{c}$. Os próprios autores ressalvam, contudo, que essas equações podem divergir dos valores reais quando aplicadas a caldos de fermentação complexos.

A relevância prática desse equilíbrio foi demonstrada por Yang et al. (2022) em cultivos contínuos de *P. chrysogenum* submetidos a diferentes níveis de oxigênio. Os autores verificaram que a produtividade em penicilina caía à medida que o oxigênio dissolvido descia abaixo de 20%, com acúmulo de subprodutos da rota biossintética. Em condição severa de limitação, a produtividade específica chegou a cair cerca de 25% em relação ao controle bem aerado, ao mesmo tempo em que a célula redirecionava seu metabolismo para preservar o equilíbrio interno.

De forma mais detalhada, as taxas específicas de produção de penicilina ficaram cerca de 7%, 14% e 25% menores quando o oxigênio dissolvido foi reduzido para 20%, 10% e 5%, respectivamente, em relação ao patamar de 60% (Yang et al., 2022). Sob privação acentuada, o fluxo por uma rota metabólica alternativa aumentou dezenas de vezes (um ajuste voltado a manter o equilíbrio interno da célula), e subprodutos acumularam-se de forma expressiva. Quando o oxigênio foi restabelecido, a produtividade retornou ao valor máximo em cerca de 60 horas, mostrando que essas respostas são, em boa medida, reversíveis.

Convém destacar que a relação entre oxigênio e produtividade não é linear nem universal. O nível ideal varia conforme o micro-organismo, o produto-alvo e a fase do cultivo, o que explica por que diferentes estudos relatam faixas ótimas distintas: de cerca de 40% para os pellets de *P. chrysogenum* (Veiter et al., 2020) a algo em torno de 50% para *Streptomyces* (Barbuto Ferraiuolo et al., 2021). Mais do que um valor fixo, busca-se uma janela de operação que evite tanto a limitação por falta de oxigênio quanto o dano celular associado à agitação excessiva.

O oxigênio também se relaciona à forma como o fungo cresce. Veiter et al. (2020) estudaram os *pellets* de *P. chrysogenum* (aglomerados esféricos de micélio que facilitam o manejo do caldo, mas cujo interior denso dificulta a chegada de oxigênio e nutrientes). Por meio de planejamento de experimentos, os autores relacionaram a potência de agitação, o oxigênio dissolvido e a velocidade de consumo de substrato à viabilidade e à produtividade das células, e observaram uma relação inversa entre a potência aplicada e o tamanho dos pellets.

Na prática, os autores indicaram que uma potência da ordem de 1500 W/m³ preservava grande número de pellets com morfologia favorável e que um consumo específico de glicose próximo de 0,04 g por grama de biomassa por hora, aliado a oxigênio mantido acima de 40%, representava um bom equilíbrio entre viabilidade e produtividade (Veiter et al., 2020). Velocidades de consumo de substrato muito elevadas, por outro lado, prejudicavam tanto a viabilidade quanto a formação de produto.

Comportamento semelhante aparece em *Streptomyces*, onde Barbuto Ferraiuolo et al. (2021) relatam que manter o oxigênio em torno de 50%, com agitação moderada, favorece a produção de metabólitos, mas que forçar a oxigenação apenas

elevando a rotação pode ser contraproducente, por danificar o micélio. Na FES, Qasim et al. (2025) observaram que a aeração influenciou fortemente a quantidade de biomassa, sem garantir, por si só, maior produção de enzima: a maior atividade coagulante foi obtida com umidade de 60% e vazão de ar de 1 L/min. Em conjunto, esses estudos reforçam uma ideia de que produzir mais biomassa não é o mesmo que produzir mais produto.

A própria forma de fornecer oxigênio influencia o resultado, inclusive na FES. Montoya et al. (2021) compararam, em um biorreator de leito fixo de escala piloto, três regimes (convecção natural, baixa aeração forçada e alta aeração forçada) na produção de enzimas lignocelulolíticas por *Trametes versicolor* a partir de resíduos agroindustriais. Curiosamente, foi o regime de baixa aeração forçada, com ciclos curtos de insuflação, que proporcionou os maiores títulos de lacase (cerca de 6,37 U/g) e a maior degradação de lignina, confirmando que aerar mais não significa, necessariamente, maior produção, pois existe um ponto ótimo a ser ajustado também no meio sólido.

Esse ajuste fino também aparece na produção de antibióticos por *Streptomyces* em fermentação submersa. Yang et al. (2024) verificaram que o oxigênio dissolvido e o pH eram determinantes para a síntese de uma substância antifúngica por *Streptomyces yanglinensis*, com um ponto de operação em torno de 20% de saturação de oxigênio, e alertaram que a agitação excessiva, embora eleve a oxigenação, pode danificar as células e inativar o produto. De forma complementar, Syromiatnykov et al. (2025) otimizaram a produção de um antibiótico por *Streptomyces cyanogenus* ajustando a agitação (cerca de 230 rpm) e a composição do meio, alcançando até 80 μg/mL. Em todos esses casos, há uma janela de oxigenação ideal, específica para cada sistema.

Escalonamento e estratégias de intensificação

A passagem da escala de bancada para a industrial é, reconhecidamente, um dos pontos mais delicados do processo. Yang et al. (2022) destacam que oscilações de oxigênio e de substrato, comuns em grandes tanques mal misturados, ajudam a explicar as perdas de produtividade observadas na ampliação. Para orientar essa etapa, Garcia-Ochoa e Gomez (2009) descrevem os critérios de escalonamento mais usados na indústria (manter constante a potência por volume, o kLa, a velocidade de ponta do agitador ou a concentração de oxigênio) e ponderam que, na prática, é impossível preservar todos ao mesmo tempo, sendo a potência por volume e o kLa os compromissos mais seguros.

A configuração do equipamento também pesa nessa decisão. Tanques agitados oferecem boa mistura e altas taxas de transferência, ao passo que colunas de bolhas e reatores airlift, de menor cisalhamento, são preferíveis para células sensíveis e filamentosas (Garcia-Ochoa e Gomez, 2009). Na FES, Qasim et al. (2025) recorreram a um biorreator de tambor rotativo, no qual o giro do vaso revolve o leito sólido e melhora a oxigenação, ilustrando como os mesmos princípios de transferência de massa se traduzem em soluções específicas para cada modalidade.

Para contornar o descompasso entre crescimento e produção, diversas estratégias têm sido empregadas. A alimentação controlada (batelada alimentada), por vezes guiada pelo próprio sinal de oxigênio dissolvido, ajuda a manter o cultivo em regime favorável (Barbuto Ferraiuolo et al., 2021; Veiter et al., 2020). O co-cultivo, discutido por Boruta (2021), explora a interação entre espécies para ativar rotas metabólicas silenciosas, exigindo cuidado no planejamento: quantidade relativa dos micro-organismos, momento da inoculação e controles adequados.

Boruta (2021) detalha que o planejamento do co-cultivo precisa responder a quando e como iniciar o cultivo conjunto: definir as proporções relativas das espécies, decidir se cada parceira será introduzida na forma de esporos ou já como células em crescimento (vegetativas) e estabelecer a ordem de inoculação. O autor cita experimentos em que a espécie produtora do metabólito foi inoculada antes, depois ou ao mesmo tempo que a espécie competidora, com efeitos distintos sobre a formação do produto, e ressalta a importância de controles bem desenhados para distinguir o efeito real da interação microbiana.

Além do cultivo clássico, Barbuto Ferraiuolo et al. (2021) discutem processos de bioconversão em que células inteiras de *Streptomyces*, livres ou imobilizadas em suportes, atuam como biocatalisadores para transformar substratos em moléculas de interesse. A suplementação de precursores, a alimentação em batelada alimentada e o acoplamento com ferramentas de engenharia genética e metabólica são apresentados como caminhos para aumentar os rendimentos, sempre condicionados ao controle adequado de nutrientes e oxigênio. Abordagens estatísticas de planejamento experimental (Veiter et al., 2020; Qasim et al., 2025) completam o repertório voltado à otimização.

O estudo de Qasim et al. (2025) ilustra bem como o planejamento experimental orienta ganhos concretos. Ao otimizar a produção da protease em farelo de trigo, os autores observaram que as condições de menor umidade e menor temperatura tendiam a favorecer a atividade coagulante do leite. A melhor resposta foi obtida com cerca de 60% de umidade, 20 °C e tempo de fermentação mais longo, ao passo que combinações de alta umidade com temperatura elevada reduziram fortemente essa atividade. Esse comportamento confirma que, na FES, o ajuste fino da umidade e da

temperatura é tão decisivo quanto a escolha do substrato.

Outro aspecto que emerge da análise em conjunto dessas publicações é a importância do monitoramento em tempo real. Tanto Qasim et al. (2025), que acompanharam continuamente variáveis como temperatura, vazão de ar e teor de gases na saída do reator, quanto Yang et al. (2022), que impuseram variações controladas de oxigênio para observar a resposta metabólica, mostram que a instrumentação adequada é o que permite transformar observações pontuais em decisões de processo bem fundamentadas.

Nessa mesma direção de otimização, ganham espaço as ferramentas de inteligência artificial, um recurso recente e bastante promissor em processos fermentativos. Haque et al. (2024) destacam o emprego de aprendizado de máquina (*machine learning*) e de modelos de relação estrutura–atividade (QSAR), apoiados em redes neurais artificiais, tanto para prever e otimizar rendimentos quanto para auxiliar no desenvolvimento de novos derivados e no enfrentamento de bactérias resistentes. De maneira mais ampla, essas técnicas têm sido aplicadas em diferentes frentes do bioprocesso, como na modelagem e na previsão do comportamento da fermentação a partir de grandes volumes de dados, na construção de sensores virtuais (*soft sensors*) capazes de estimar variáveis de difícil medição direta (como a concentração de biomassa ou de produto) e no controle preditivo de parâmetros críticos, entre eles o oxigênio dissolvido, a temperatura e a alimentação de substrato. Essas abordagens dialogam diretamente com os desafios de escalonamento discutidos anteriormente, na medida em que permitem antecipar oscilações de oxigênio e de substrato e ajustar o processo em tempo real, reduzindo a distância entre o desempenho de bancada e o industrial. Trata-se, portanto, de uma fronteira ainda em consolidação, mas que tende a acelerar o desenho, o monitoramento e o controle dos bioprocessos.

Por fim, a dimensão ambiental perpassa toda a discussão. Santos et al. (2018) já apresentavam a FES como forma de reaproveitar resíduos e reduzir passivos ambientais. Ray et al. (2025) avançaram ao incorporar a lógica da economia circular, tratando os resíduos como insumos, e não como rejeitos. Em sentido complementar, Haque et al. (2024) chamam a atenção para o reverso do sucesso: o aumento da produção de antibióticos amplia a geração de efluentes contaminados e o risco de resistência antimicrobiana, o que torna indispensável associar produtividade a um manejo responsável de resíduos. Esses mesmos autores destacam que o tratamento dos efluentes pode combinar processos biológicos e químicos, reforçando a necessidade de conciliar produção em larga escala e responsabilidade ambiental.

Viabilidade econômica dos bioprocessos

Para que esses bioprocessos saiam do laboratório e cheguem à indústria, a viabilidade econômica é tão decisiva quanto o desempenho técnico. O principal fator de custo costuma ser o meio de cultivo; por isso, substituir insumos caros por resíduos agroindustriais é uma das estratégias mais eficazes para reduzir despesas e, ao mesmo tempo, agregar valor a materiais que seriam descartados (Sosa-Martínez et al., 2023; Khanahmadi et al., 2018).

Um exemplo concreto é dado por Villanueva Gaete et al. (2025): segundo simulações de custo que os autores citam, a produção de celulase por fermentação fica em torno de US$ 22 a US$ 23 por quilograma, enquanto o preço de mercado da enzima varia de US$ 45 a US$ 60 por quilograma, ou seja, há uma margem econômica favorável quando se empregam resíduos como fonte de carbono. No mesmo sentido, o peso das amilases, que respondem por cerca de um quarto a um terço do mercado mundial de enzimas (Saeed et al., 2025), ajuda a entender por que a redução de custos de produção tem impacto econômico tão expressivo.

No caso dos antibióticos, Syromiatnykov et al. (2025) mostraram que a simples troca da peptona de soja por farinha de milho e extrato de soja reduziu de forma significativa o custo do meio, sem comprometer o rendimento. Em escala mais ampla, Ray et al. (2025) defendem que a valorização de resíduos seja avaliada por meio de análises de viabilidade tecno-econômica e de ciclo de vida, e Haque et al. (2024) lembram que os ganhos de produtividade só se sustentam quando acompanhados de um manejo responsável dos efluentes, o que também tem custo. A viabilidade econômica, portanto, resulta do equilíbrio entre matéria-prima barata, processo eficiente e responsabilidade ambiental.

CONCLUSÃO

O cruzamento das dezesseis fontes revela um consenso claro: o desempenho de um processo fermentativo depende menos do micro-organismo isolado e mais do controle integrado das condições de cultivo, com a transferência de oxigênio ocupando posição central, tanto na fermentação submersa quanto na de estado sólido. A FES desponta como alternativa promissora e ambientalmente alinhada para a valorização de resíduos, enquanto a fermentação submersa permanece como padrão consolidado para metabólitos secundários e antibióticos de alto valor.

O principal desafio comum continua sendo o escalonamento, no qual a medição rigorosa de parâmetros, o planejamento experimental e as estratégias de intensificação se mostram caminhos convergentes. Soma-se a isso a necessidade crescente de aliar ganhos de produtividade a práticas

sustentáveis, sobretudo no que diz respeito à gestão de efluentes e à resistência antimicrobiana.

Como perspectivas, sobressai a necessidade de critérios de escalonamento mais robustos para a FES (entendidos aqui como critérios que considerem simultaneamente as transferências de calor, de massa e de oxigênio e os gradientes do leito sólido, com maior precisão de medição e de controle), além da integração entre o monitoramento do oxigênio e modelos preditivos de processo e da exploração do co-cultivo e da engenharia metabólica para acessar o potencial biossintético ainda pouco aproveitado. O diálogo entre os estudos analisados sugere que avanços consistentes virão menos de soluções isoladas e mais da combinação criteriosa entre biologia, engenharia de processos e sustentabilidade.

Reforça-se, ainda, que a produção de enzimas a partir de resíduos agroindustriais (xilanases, celulases, amilases, pectinases e enzimas lignocelulolíticas) concentra grande parte das aplicações práticas e é justamente o campo em que a articulação entre resíduo, micro-organismo e aeração se mostra mais evidente. Nesse cenário, o emprego de matérias-primas de baixo custo desponta como o principal meio para tornar esses bioprocessos economicamente viáveis em escala industrial.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Universidade Federal de Uberlândia (UFU), Campus Patos de Minas, e às agências de fomento pelo apoio à realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

Barbuto Ferraiuolo, S.; Cammarota, M.; Schiraldi, C.; Restaino, O. F. Streptomycetes as platform for biotechnological production processes of drugs. *Applied Microbiology and Biotechnology*, v. 105, p. 551-568, 2021.

Boruta, T. A bioprocess perspective on the production of secondary metabolites by Streptomyces in submerged co-cultures. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, v. 37, art. 171, 2021.

Garcia-Ochoa, F.; Gomez, E. Bioreactor scale-up and oxygen transfer rate in microbial processes: an overview. *Biotechnology Advances*, v. 27, p. 153-176, 2009.

Haque, M. A.; Nath, N. D.; Johnston, T. V.; Haruna, S.; Ahn, J.; Ovissipour, R.; Ku, S. Harnessing biotechnology for penicillin production: opportunities and environmental considerations. *Science of the Total Environment*, v. 946, art. 174236, 2024.

Khanahmadi, M.; Arezi, I.; Amiri, M.-S.; Miranzadeh, M. Bioprocessing of agro-industrial residues for optimization of xylanase production by solid-state fermentation in flask and tray bioreactor. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, v. 13, p. 272-282, 2018.

Montoya, S.; Patiño, A.; Sánchez, Ó. J. Production of lignocellulolytic enzymes and biomass of Trametes versicolor from agro-industrial residues in a novel fixed-bed bioreactor with natural convection and forced aeration at pilot scale. *Processes*, v. 9, art. 397, 2021.

Qasim, F.; Diercks-Horn, S.; Herlevi, L.-M.; Fernandez-Lahore, H. M. Production of a fungal aspartic protease via solid-state fermentation using a rotating drum bioreactor. *Journal of Chemical Technology and Biotechnology*, v. 100, n. 1, p. 273-285, 2025.

Ray, R. C.; Behera, S. S.; Awogbemi, O.; Sooch, B. S.; Thatoi, H.; Rath, S.; Aguilar-Rivera, N. Beyond enzymes and organic acids, solid-state fermentation as an alternative for valorizing fruits and vegetable wastes into novel bio-products in a circular economy: a critical review. *AIMS Microbiology*, v. 11, n. 2, p. 462-500, 2025.

Saeed, S.; Shakir, H. A.; Qazi, J. I. Statistical optimization of amylase production from Bacillus amyloliquefaciens using agro-industrial waste (mango peels) under submerged fermentation by response surface methodology. *Journal of Microbiological Methods*, v. 237, art. 107208, 2025.

Santos, P. S. dos; Solidade, L. S.; Souza, J. G. B.; Lima, G. S.; Braga Jr., A. C. R.; Assis, F. G. V. de; Leal, P. L. Fermentação em estado sólido em resíduos agroindustriais para a produção de enzimas: uma revisão sistemática. *The Journal of Engineering and Exact Sciences (JCEC)*, v. 4, n. 2, p. 0181-0188, 2018.

Sosa-Martínez, J. D.; Montañez, J.; Contreras-Esquivel, J. C.; Balagurusamy, N.; Gadi, S. K.; Morales-Oyervides, L. Agroindustrial and food processing residues valorization for solid-state fermentation processes: a case for optimizing the co-production of hydrolytic enzymes. *Journal of Environmental Management*, v. 347, art. 119067, 2023.

Syromiatnykov, Y.; Radjabov, J.; Voinash, S.; Vashchilin, V.; Orekhovskaya, A.; Vanzha, V.; Akhtyamova, L. Optimization of biosynthesis parameters for antibiotic production by S. cyanogenus S137 in laboratory conditions. *BIO Web of Conferences*, v. 160, art. 01006, 2025.

Veiter, L.; Kager, J.; Herwig, C. Optimal process design space to ensure maximum viability and productivity in Penicillium chrysogenum pellets during fed-batch cultivations through

morphological and physiological control. *Microbial Cell Factories*, v. 19, art. 33, 2020.

Villanueva Gaete, A.; Martinazzo, A. P.; Teodoro, C. E. de S. Cellulase production by Bacillus smithii QT03 using agro-industrial waste as carbon source. *Waste Management Bulletin*, v. 3, p. 48-57, 2025.

Yang, L.; Shakeel, Q.; Xu, X.; Ali, L.; Zhao, D.; Alharbi, N. K.; Wang, J. Optimized submerged batch fermentation for metabolic switching in Streptomyces yanglinensis 3-10. *Frontiers in Microbiology*, v. 15, art. 1378834, 2024.

Yang, Q.; Lin, W.; Xu, J.; Guo, N.; Zhao, J.; Wang, G.; Wang, Y.; Chu, J.; Wang, G. Changes in oxygen availability during glucose-limited chemostat cultivations of Penicillium chrysogenum lead to rapid metabolite, flux and productivity responses. *Metabolites*, v. 12, art. 45, 2022.