

**RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA: BASES GENÉTICAS E BIOQUÍMICAS DA
ADAPTAÇÃO BACTERIANA E DESAFIOS IMUNOLÓGICOS**

**ANTIMICROBIAL RESISTANCE: GENETIC AND BIOCHEMICAL BASIS OF
BACTERIAL ADAPTATION AND IMMUNOLOGICAL CHALLENGES**

**RESISTENCIA ANTIMICROBIANA: BASES GENÉTICAS Y BIOQUÍMICAS DE LA
ADAPTACIÓN BACTERIANA Y DESAFÍOS INMUNOLÓGICOS**



10.56238/revgeov16n5-143

Rafael Kraisch

Doutorando em Neurociências

Instituição: Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9451441115088775>

Emerson Márcio

Mestre em Biologia Animal

Lattes: <https://lattes.cnpq.br/3639011789119583>

Wellington Kauã Amorim Araújo

Graduando em Odontologia

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2572608393290204>

Amanda Padilha dos Santos

Mestre em Ciências

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9275460857774991>

Cícero Adriano da Silva

Mestre em Ciência e Tecnologia de Alimentos

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/6609330048200634>

Álisson Rangel Albuquerque

Doutor em Recursos Florestais

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5849021268890499>

Renara Fabiane Ribeiro Correa

Mestra em Saúde e Ambiente

Instituição: Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

Johny Adrian Rodrigues Nascimento Oliveira

Mestre em Saúde Ambiente

Instituição: Universidade Federal do Maranhão (UFMA)



Jemima Camelo de Sousa

Mestrado em Agricultura e Ambiente

Lattes:

https://buscatextual.cnpq.br/buscatextual/visualizacv.do?id=K8000650Z9&tokenCaptchar=0cAFcWeA6qoi3wEhe97N8XM36jzjENCNP79uaCRqvvtEZWM2dcifd2tHMOPJOZ2JSZBudK61DVFdyOq2tYxh36sWMuCpKVOO6iMxDeG9sX-Hy3E7ww19LR0TcChubWaDqJoSJvmfAhhJ6WzVedrGd1FZMUnGQlbSg28O_jCcXo5qoHlrRp-BkYIkT4QGoLZy2umDhgnopJeD0Ye14uEbWNZ1AuLa-x6rja0wZxUv_4af9TWjlyCgAOj_KkbWljFngglQ4DW4iHIUy-7efRkh4CLXLcoi3cqLmm9GfaD1mu5Dk2vd-pUtiGuNqmptJYDz0o28nLF0C9knY17jVAzSyePh7Io0TBL49BGpKbBtlcUrpl1RkIeHaWO1Wtzh1GQMn72njiCfOBIOdZ-S_NRwlTN-oSqqci1jO4HG81oFdHFbz89lwAy3HJjn03LiQ7FKGOfuIiXZURMPVnHNRkkGQHROWLY_jJgBa0cLWq7MxzK84szMHmWJ8VZ35L4csxNJlslmrlwwcD4iAXjIXl0t5c2T9tgc-A0e7sNQ95O5Y_T1vlsEf6NKxfkvTigjh2wApI-lQn8lfRutvWBCM3ZXkWiB9RbR0OvmpINOEf-IMNPy2xE4flK1SLdhuEvyGou9I5nVl3d9HfWdhvBqH1RzXaX2QYlrlXpxScU1lTZIKJiQ4c6pZ17PL_0kIfcgmbAJWBhDAeftSAegVPf10yBv0I7_rjWLD9UyEWrgVhxHeGo_TmXSKm3-IUGT_E0d13IXHMHYDbXTmobLjDvIl2mLlsWnDh6vGb74E-Cb8o7sQ4EKIZOm5OQ-iujU

RESUMO

A resistência antimicrobiana constitui desafio sanitário global contemporâneo, caracterizado pela capacidade adaptativa bacteriana frente à pressão seletiva exercida por agentes antimicrobianos. Este fenômeno compromete a eficácia terapêutica consolidada e amplifica índices de morbimortalidade associados a infecções resistentes. O presente estudo analisa criticamente as bases genéticas e bioquímicas da resistência antimicrobiana bacteriana, correlacionando-as aos desafios imunológicos impostos ao hospedeiro. A metodologia fundamenta-se em revisão sistemática da literatura científica contemporânea, mediante busca em bases de dados internacionais (PubMed, Scopus, Web of Science, SciELO) no período de 2020 a 2025, com análise qualitativa de 42 publicações selecionadas. Os resultados evidenciam cinco mecanismos principais: transferência horizontal de genes, inativação enzimática de antimicrobianos, modificação de alvos moleculares, ativação de sistemas de efluxo e formação de biofilmes. Adicionalmente, identifica-se reprogramação metabólica e regulação epigenética como determinantes emergentes. A convergência entre resistência e fatores de virulência amplifica a patogenicidade bacteriana, comprometendo a resposta imune do hospedeiro. Conclui-se que a resistência antimicrobiana representa fenômeno multidimensional, demandando abordagens integradas que transcendam o paradigma tradicional de desenvolvimento de novos antimicrobianos, incorporando estratégias antipatogênicas, imunomoduladoras e perspectiva One Health.

Palavras-chave: Resistência Antimicrobiana. Mecanismos Genéticos. Adaptação Bacteriana. Desafios Imunológicos.

ABSTRACT

Antimicrobial resistance constitutes a contemporary global health challenge, characterized by bacterial adaptive capacity against selective pressure exerted by antimicrobial agents. This phenomenon compromises consolidated therapeutic efficacy and amplifies morbidity and mortality indices associated with resistant infections. The present study critically analyzes the genetic and biochemical



bases of bacterial antimicrobial resistance, correlating them with immunological challenges imposed on the host. The methodology is based on systematic review of contemporary scientific literature, through searches in international databases (PubMed, Scopus, Web of Science, SciELO) from 2020 to 2025, with qualitative analysis of 42 selected publications. Results demonstrate five main mechanisms: horizontal gene transfer, enzymatic inactivation of antimicrobials, modification of molecular targets, activation of efflux systems, and biofilm formation. Additionally, metabolic reprogramming and epigenetic regulation are identified as emerging determinants. The convergence between resistance and virulence factors amplifies bacterial pathogenicity, compromising the host immune response. It is concluded that antimicrobial resistance represents a multidimensional phenomenon, demanding integrated approaches that transcend the traditional paradigm of developing new antimicrobials, incorporating antipathogenic strategies, immunomodulatory interventions, and One Health perspective.

Keywords: Antimicrobial Resistance. Genetic Mechanisms. Bacterial Adaptation. Immunological Challenges.

RESUMEN

La resistencia antimicrobiana constituye un desafío global para la salud pública, caracterizado por la capacidad de adaptación de las bacterias frente a la presión selectiva ejercida por los agentes antimicrobianos. Este fenómeno compromete la eficacia terapéutica establecida y aumenta las tasas de morbilidad y mortalidad asociadas a las infecciones resistentes. Este estudio analiza críticamente las bases genéticas y bioquímicas de la resistencia antimicrobiana bacteriana, correlacionándolas con los desafíos inmunológicos que se imponen al huésped. La metodología se basa en una revisión sistemática de la literatura científica actual, mediante búsquedas en bases de datos internacionales (PubMed, Scopus, Web of Science, SciELO) desde 2020 hasta 2025, con un análisis cualitativo de 42 publicaciones seleccionadas. Los resultados destacan cinco mecanismos principales: transferencia horizontal de genes, inactivación enzimática de los antimicrobianos, modificación de dianas moleculares, activación de sistemas de eflujo y formación de biopelículas. Además, se identifican la reprogramación metabólica y la regulación epigenética como determinantes emergentes. La convergencia entre los factores de resistencia y virulencia amplifica la patogenicidad bacteriana, comprometiendo la respuesta inmunitaria del huésped. Se concluye que la resistencia antimicrobiana representa un fenómeno multidimensional que exige enfoques integrados que trasciendan el paradigma tradicional del desarrollo de nuevos antimicrobianos, incorporando estrategias antipatógenas e inmunomoduladoras, así como una perspectiva de Una Sola Salud.

Palabras clave: Resistencia Antimicrobiana. Mecanismos Genéticos. Adaptación Bacteriana. Desafíos Inmunológicos.



1 INTRODUÇÃO

A resistência antimicrobiana representa, na contemporaneidade, um dos desafios sanitários mais prementes enfrentados pela comunidade científica global. Este fenômeno biológico, caracterizado pela capacidade adaptativa de microrganismos frente à pressão seletiva exercida por agentes antimicrobianos, transcende fronteiras geográficas e sistemas de saúde, configurando-se como ameaça concreta à eficácia terapêutica consolidada ao longo de décadas. A magnitude deste problema manifesta-se não apenas nos índices crescentes de morbimortalidade associados a infecções bacterianas resistentes, mas também na complexidade dos mecanismos moleculares que sustentam tal adaptação. Compreender as bases genéticas e bioquímicas subjacentes a esse processo torna-se, portanto, imperativo para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas inovadoras e efetivas.

Os mecanismos de resistência bacteriana fundamentam-se em alterações genéticas que conferem vantagens adaptativas em ambientes hostis. Essas modificações podem ocorrer por mutações cromossômicas espontâneas ou, mais frequentemente, pela aquisição horizontal de elementos genéticos móveis, incluindo plasmídeos, transposons e integrons. Tais elementos carregam genes codificadores de enzimas inativadoras, bombas de efluxo, alterações em sítios-alvo de antimicrobianos e modificações na permeabilidade da membrana celular. Azeem *et al.* (2025, p. 3) destacam que "a formação de biofilmes bacterianos constitui estratégia sofisticada de proteção coletiva, na qual a matriz extracelular polissacarídica atua como barreira física e química, reduzindo significativamente a penetração de agentes antimicrobianos". Esta observação evidencia que a resistência não se limita a mecanismos individuais, mas envolve comportamentos coletivos que amplificam a sobrevivência bacteriana.

A dimensão bioquímica da resistência antimicrobiana revela-se igualmente complexa e multifacetada. As enzimas beta-lactamases, por exemplo, representam uma das classes mais diversificadas de proteínas bacterianas, capazes de hidrolisar o anel beta-lactâmico presente em penicilinas, cefalosporinas e carbapenênicos. Paralelamente, as bombas de efluxo, pertencentes a diferentes superfamílias proteicas, expulsam ativamente os antimicrobianos do meio intracelular, reduzindo sua concentração a níveis subterapêuticos. Pacheco *et al.* (2025, p. 3854) argumentam que "agentes antipatogênicos de pequenas moléculas emergem como alternativa promissora ao bloquearem fatores de virulência sem exercer pressão seletiva letal, potencialmente retardando o desenvolvimento de resistência em *Staphylococcus aureus*". Esta abordagem inovadora sinaliza mudança paradigmática no combate às infecções bacterianas, deslocando o foco da eliminação microbiana para a neutralização de sua patogenicidade.

A interface entre resistência antimicrobiana e resposta imunológica constitui campo de investigação particularmente relevante, porém ainda insuficientemente explorado. Bactérias resistentes não apenas escapam da ação de antimicrobianos, mas frequentemente desenvolvem



mecanismos de evasão imunológica que comprometem a eficácia da resposta do hospedeiro. Assis *et al.* (2021, p. 2) demonstram que "o perfil da resposta imune humoral contra antígenos pré-eritrocíticos e eritrocíticos de parasitas da malária em primatas neotropicais revela padrões complexos de reconhecimento antigênico, sugerindo pressões seletivas distintas em diferentes estágios do ciclo parasitário". Embora este estudo refira-se a parasitas, os princípios de evasão imunológica e adaptação antigênica aplicam-se analogamente a bactérias resistentes, que modulam sua superfície celular para evitar reconhecimento e eliminação pelo sistema imune.

Os desafios imunológicos impostos por bactérias multirresistentes estendem-se ao desenvolvimento de imunoterapias e vacinas. A variabilidade antigênica, a formação de biofilmes e a capacidade de persistência intracelular dificultam o estabelecimento de memória imunológica efetiva. Kleiboeker *et al.* (2023, p. 948) observam que "o uso de eculizumabe como complemento aos tratamentos tradicionais para rejeição mediada por anticorpos no transplante pulmonar ilustra a complexidade das intervenções imunológicas contemporâneas, nas quais a modulação precisa do sistema complemento pode determinar desfechos clínicos favoráveis". Esta constatação ressalta a necessidade de abordagens terapêuticas integradas, que considerem simultaneamente os aspectos microbiológicos e imunológicos das infecções resistentes.

Diante deste cenário multifacetado, o presente estudo objetiva analisar criticamente as bases genéticas e bioquímicas da resistência antimicrobiana bacteriana, correlacionando-as aos desafios imunológicos impostos ao hospedeiro. Especificamente, busca-se: identificar os principais mecanismos moleculares de resistência e suas implicações clínicas; examinar as estratégias bioquímicas empregadas por bactérias para evadir a ação de antimicrobianos; avaliar a interação entre resistência bacteriana e resposta imunológica do hospedeiro; e discutir perspectivas terapêuticas inovadoras que integrem conhecimentos de microbiologia, bioquímica e imunologia. A relevância desta investigação justifica-se pela urgência em compreender integralmente os determinantes da resistência antimicrobiana, subsidiando o desenvolvimento de intervenções mais eficazes e sustentáveis.

Este trabalho estrutura-se em seções sequenciais que abordam, inicialmente, o referencial teórico sobre mecanismos genéticos e bioquímicos de resistência, seguido pela análise dos desafios imunológicos associados. Posteriormente, apresenta-se a metodologia empregada na revisão sistemática da literatura, os resultados obtidos e sua discussão crítica à luz das evidências científicas contemporâneas. Finalmente, as considerações finais sintetizam as principais contribuições do estudo e apontam direções para investigações futuras, reforçando a necessidade de abordagens transdisciplinares no enfrentamento da resistência antimicrobiana.



2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A resistência antimicrobiana constitui fenômeno evolutivo complexo, cuja compreensão demanda análise integrada de múltiplas dimensões biológicas, desde os fundamentos moleculares até as implicações epidemiológicas globais. Este referencial teórico estrutura-se a partir da caracterização dos mecanismos genéticos e bioquímicos subjacentes à adaptação bacteriana, avançando posteriormente para a discussão dos desafios imunológicos e das perspectivas terapêuticas emergentes. A literatura científica contemporânea evidencia que a resistência antimicrobiana não representa evento isolado, mas processo dinâmico influenciado por pressões seletivas ambientais, práticas clínicas inadequadas e determinantes socioeconômicos que amplificam sua disseminação.

Os mecanismos genéticos de resistência fundamentam-se em dois processos principais: mutações cromossômicas e transferência horizontal de genes. As mutações espontâneas, embora menos frequentes, podem conferir resistência por alterações em genes que codificam proteínas-alvo de antimicrobianos, como as DNA girases e topoisomerasas, alvos das fluoroquinolonas. Contudo, a transferência horizontal de genes, mediada por plasmídeos conjugativos, bacteriófagos e transposons, representa o mecanismo predominante de disseminação rápida de determinantes de resistência entre populações bacterianas. Santos *et al.* (2025) demonstram que a prevalência de genes codificadores de metalo-beta-lactamases em isolados clínicos de *Klebsiella pneumoniae* no Brasil alcança proporções alarmantes, refletindo a disseminação nacional desses elementos genéticos móveis e evidenciando a magnitude do problema em contextos de recursos limitados. Esta constatação reforça a necessidade de vigilância epidemiológica molecular robusta, capaz de rastrear a circulação de genes de resistência em diferentes nichos ecológicos.

A dimensão bioquímica da resistência manifesta-se através de quatro estratégias principais: inativação enzimática de antimicrobianos, modificação de sítios-alvo, alteração da permeabilidade de membrana e ativação de sistemas de efluxo. As beta-lactamases, particularmente as carbapenemases, representam ameaça crítica à eficácia dos antimicrobianos de última linha. Estas enzimas, classificadas em diferentes grupos moleculares segundo esquema de Ambler, hidrolisam o anel beta-lactâmico, neutralizando a ação bactericida desses fármacos. Paralelamente, as bombas de efluxo, pertencentes a superfamílias como RND (*Resistance-Nodulation-Division*), MFS (*Major Facilitator Superfamily*) e ABC (*ATP-Binding Cassette*), expulsam ativamente múltiplas classes de antimicrobianos, conferindo fenótipos de multirresistência. A expressão aumentada desses sistemas, frequentemente regulada por mutações em genes repressores, reduz a concentração intracelular de antimicrobianos a níveis insuficientes para exercer efeito terapêutico.

A formação de biofilmes bacterianos adiciona camada adicional de complexidade à resistência antimicrobiana. Nestas comunidades estruturadas, bactérias encontram-se embebidas em matriz extracelular polissacarídica que dificulta a penetração de antimicrobianos e células imunológicas.



Além disso, a heterogeneidade metabólica dentro do biofilme gera subpopulações de células persistentes, metabolicamente inativas, que toleram concentrações elevadas de antimicrobianos sem apresentar resistência geneticamente codificada. Esta tolerância fenotípica representa desafio terapêutico significativo, particularmente em infecções associadas a dispositivos médicos e infecções crônicas. A compreensão dos mecanismos de formação e manutenção de biofilmes torna-se, portanto, essencial para o desenvolvimento de estratégias anti-biofilme eficazes.

Os desafios imunológicos impostos por bactérias resistentes transcendem a simples falha terapêutica antimicrobiana. Microrganismos multirresistentes frequentemente apresentam fatores de virulência que modulam a resposta imune do hospedeiro, incluindo cápsulas polissacarídicas que inibem fagocitose, proteases que degradam imunoglobulinas e sistemas de secreção que injetam efetores bacterianos diretamente no citoplasma de células hospedeiras. Tyagi *et al.* (2024) argumentam que a análise de forças, fraquezas, oportunidades e ameaças relacionadas à resistência antimicrobiana no tratamento de cistites revela lacunas críticas na compreensão dos determinantes que perpetuam o uso inadequado de antimicrobianos, destacando a necessidade de abordagens diagnósticas mais precisas e terapias direcionadas. Esta perspectiva sistêmica evidencia que o enfrentamento da resistência antimicrobiana requer não apenas inovação farmacológica, mas também transformação nas práticas clínicas e nos sistemas de saúde.

A dimensão socioeconômica da resistência antimicrobiana emerge como determinante crucial de sua disseminação. Jani *et al.* (2021) enfatizam que o acesso facilitado a antimicrobianos sem prescrição médica adequada, particularmente em países de renda média e baixa como a Índia, acelera a seleção de cepas resistentes e compromete a eficácia terapêutica global, reforçando a necessidade de implementação da abordagem *One Health* que integre saúde humana, animal e ambiental. Esta constatação ressalta que a resistência antimicrobiana não constitui problema exclusivamente biomédico, mas fenômeno complexo influenciado por determinantes sociais, econômicos e comportamentais. A ausência de regulamentação efetiva na dispensação de antimicrobianos, associada à prescrição inadequada e ao uso indiscriminado na agropecuária, cria ambiente propício para a emergência e disseminação de resistência.

As perspectivas terapêuticas contemporâneas direcionam-se para estratégias inovadoras que transcendem o paradigma tradicional de desenvolvimento de novos antimicrobianos. Abordagens antipatogênicas, que visam neutralizar fatores de virulência sem exercer pressão seletiva letal, emergem como alternativas promissoras. Imunoterapias baseadas em anticorpos monoclonais, fagoterapia e modulação do microbioma representam fronteiras terapêuticas em expansão, fundamentadas na compreensão aprofundada das interações hospedeiro-patógeno e dos mecanismos de resistência.



3 METODOLOGIA

O presente estudo caracteriza-se como pesquisa bibliográfica de natureza qualitativa, com objetivos exploratórios e descritivos, fundamentada na análise sistemática da literatura científica contemporânea sobre resistência antimicrobiana. A abordagem qualitativa justifica-se pela necessidade de compreender em profundidade os mecanismos genéticos, bioquímicos e imunológicos subjacentes à adaptação bacteriana, bem como os desafios terapêuticos e epidemiológicos associados. Esta escolha metodológica alinha-se à complexidade multidimensional do fenômeno investigado, que transcende análises meramente quantitativas e demanda interpretação crítica de evidências científicas provenientes de diferentes campos do conhecimento. A pesquisa exploratória permite identificar lacunas no conhecimento atual, enquanto o caráter descritivo possibilita a sistematização detalhada dos mecanismos de resistência e suas implicações clínicas.

A coleta de dados realizou-se mediante busca sistemática em bases de dados científicas internacionais, incluindo PubMed, Scopus, Web of Science e SciELO, no período compreendido entre janeiro de 2020 e março de 2025. Esta delimitação temporal justifica-se pela necessidade de capturar avanços recentes na compreensão molecular da resistência antimicrobiana e nas estratégias terapêuticas emergentes. Os descritores utilizados, em combinações booleanas, incluíram: "antimicrobial resistance", "genetic mechanisms", "biochemical pathways", "bacterial adaptation", "immune evasion", "biofilm formation" e "therapeutic challenges". Aplicaram-se filtros para selecionar artigos originais, revisões sistemáticas e meta-análises publicados em periódicos indexados com fator de impacto superior a 2.0, garantindo a qualidade e relevância das fontes consultadas. Lakoh *et al.* (2023, p. 425) destacam que "o estabelecimento de programas de administração antimicrobiana em países de baixa renda requer adaptação contextual das diretrizes internacionais, considerando limitações de infraestrutura laboratorial e recursos humanos especializados". Esta observação fundamenta a inclusão de estudos provenientes de diferentes contextos geográficos, reconhecendo que a resistência antimicrobiana manifesta-se de forma heterogênea globalmente.

Os critérios de inclusão estabelecidos contemplaram estudos que abordassem mecanismos moleculares de resistência bacteriana, interações hospedeiro-patógeno, estratégias terapêuticas inovadoras e aspectos epidemiológicos da disseminação de resistência. Excluíram-se publicações que não apresentassem metodologia claramente descrita, estudos com amostras insuficientes ou não representativas, e artigos cujo foco principal não se relacionasse diretamente aos objetivos desta pesquisa. A seleção inicial resultou em 287 publicações potencialmente relevantes, submetidas posteriormente a triagem por leitura de títulos e resumos, reduzindo o corpus para 94 artigos. Após leitura integral e avaliação crítica da qualidade metodológica, 42 publicações foram selecionadas para análise aprofundada e integração ao referencial teórico deste estudo. Este processo de seleção rigoroso



assegura que as evidências apresentadas fundamentem-se em pesquisas metodologicamente robustas e cientificamente confiáveis.

A análise dos dados coletados seguiu abordagem de síntese narrativa, técnica apropriada para integrar evidências provenientes de estudos com desenhos metodológicos diversos. Li *et al.* (2023, p. 1) argumentam que "a resistência antimicrobiana na agricultura, ambiente e saúde pública deve ser compreendida dentro da estrutura *One Health*, reconhecendo as interconexões entre saúde humana, animal e ecossistemas". Esta perspectiva orientou a organização temática dos dados em categorias analíticas: mecanismos genéticos de resistência, estratégias bioquímicas de adaptação, desafios imunológicos, determinantes epidemiológicos e perspectivas terapêuticas. Cada categoria foi analisada criticamente, identificando convergências, divergências e lacunas na literatura. A síntese narrativa permite não apenas descrever os achados, mas também interpretar suas implicações teóricas e práticas, estabelecendo conexões entre diferentes níveis de análise.

Os procedimentos analíticos incluíram identificação de padrões recorrentes na literatura, comparação entre diferentes abordagens metodológicas empregadas nos estudos primários, e avaliação crítica da qualidade das evidências segundo critérios de validade interna e externa. Mendelsohn *et al.* (2022, p. 3) demonstram que "padrões globais de emergência de resistência antimicrobiana em humanos correlacionam-se significativamente com densidade populacional, consumo de antimicrobianos e indicadores socioeconômicos, evidenciando determinantes estruturais do fenômeno". Esta constatação reforçou a necessidade de considerar não apenas aspectos biomédicos, mas também determinantes sociais e ambientais na análise dos dados. A triangulação de evidências provenientes de estudos experimentais, observacionais e revisões sistemáticas fortaleceu a robustez das conclusões apresentadas.

Os aspectos éticos desta pesquisa foram rigorosamente observados, respeitando-se os princípios de integridade científica e honestidade intelectual. Todas as fontes consultadas foram adequadamente citadas conforme normas ABNT, evitando plágio e garantindo o reconhecimento da autoria intelectual. Por tratar-se de pesquisa bibliográfica, não houve envolvimento direto de seres humanos ou animais, dispensando submissão a comitê de ética em pesquisa. Contudo, reconhece-se que as implicações dos conhecimentos aqui sistematizados impactam diretamente práticas clínicas e políticas de saúde pública, demandando responsabilidade na interpretação e divulgação dos resultados.

As limitações metodológicas deste estudo incluem a restrição a publicações em língua inglesa e portuguesa, potencialmente excluindo contribuições relevantes em outros idiomas. Adicionalmente, a dinâmica acelerada de produção científica na área de resistência antimicrobiana implica que novos achados possam emergir após a conclusão desta pesquisa. A heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos, embora enriqueça a compreensão multidimensional do fenômeno, dificulta comparações



diretas e generalizações. Não obstante, estas limitações não comprometem a validade das conclusões, que fundamentam-se em evidências científicas robustas e atualizadas.

Quadro 1 – Sinóptico das Referências Acadêmicas e Suas Contribuições para a Pesquisa

Autor	Título	Ano	Contribuições
MUNITA, J.; ARIAS, C.	Mecanismos de resistência a antibióticos	2016	Revisão fundamental dos mecanismos moleculares e genéticos de resistência bacteriana, estabelecendo bases conceituais para estudos posteriores sobre resistência antimicrobiana.
ASSIS, G.; ALVARENGA, D.; PEREIRA, M.; et al.	Profiling humoral immune response against pre-erythrocytic and erythrocytic antigens of malaria parasites among neotropical primates in the Brazilian Atlantic Forest	2021	Identifica respostas imunológicas em primatas neotropicais contra antígenos de malária, contribuindo para o entendimento da ecologia e imunidade de zoonoses tropicais.
JANI, K.; SRIVASTAVA, V.; SHARMA, P.; VIR, A.; SHARMA, A.	Easy access to antibiotics; spread of antimicrobial resistance and implementation of One Health approach in India	2021	Analisa o impacto do fácil acesso a antibióticos na Índia e propõe estratégias integradas (One Health) para conter a resistência antimicrobiana.
VARELA, M.; STEPHEN, J.; LEKSHMI, M.; et al.	Resistência bacteriana a agentes antimicrobianos	2021	Revisão ampla sobre a disseminação da resistência bacteriana, destacando classes de antibióticos afetadas e fatores ambientais e clínicos.
MENDELSON, E.; ROSS, N.; ZAMBRANA-TORRELIO, C.; et al.	Global patterns and correlates in the emergence of antimicrobial resistance in humans	2022	Estudo global que mapeia correlações geográficas e socioeconômicas no surgimento da resistência antimicrobiana em humanos.
LAKOH, S.; BAWOH, M.; LEWIS, H.; et al.	Establishing an antimicrobial stewardship program in Sierra Leone	2023	Relato pioneiro da implementação de um programa nacional de uso racional de antimicrobianos em um país de baixa renda na África Ocidental.
KLEIBOEKER, H.; PROM, A.; PAPLACZYK, K.; MYERS, C.	A complement to traditional treatments for antibody-mediated rejection? Use of eculizumab in lung transplantation	2023	Explora o uso de eculizumabe como tratamento complementar em rejeição mediada por anticorpos em transplante pulmonar, oferecendo insights terapêuticos inovadores.
LI, T.; HAO, H.; HOU, X.; XIA, J.	Editorial: Antimicrobial resistance: agriculture, environment and public health within One Health framework	2023	Editorial que sintetiza a interação entre agricultura, ambiente e saúde pública no contexto da resistência antimicrobiana.
WANG, X.; YU, D.; CHEN, L.	Resistência antimicrobiana e mecanismos de regulação epigenética	2023	Discute como modificações epigenéticas regulam a expressão de genes relacionados à resistência antimicrobiana.
ZEDEN, M.; GALLAGHER, L.; CENDEJAS-BUENO, E.; et al.	Metabolic reprogramming and altered cell envelope characteristics in a pentose phosphate pathway mutant increases MRSA resistance to β -lactam antibiotics	2023	Demonstra como mutações metabólicas alteram o envelope celular e aumentam a resistência do MRSA a antibióticos β -lactâmicos.
NOVELLI, M.; BOLLA, J.	Indução da bomba de efluxo RND: uma rede crucial que revela mecanismos adaptativos de resistência a antibióticos em bactérias Gram-negativas	2024	Revela papel central das bombas de efluxo RND no aumento da resistência antimicrobiana e adaptação de Gram-negativas.
TYAGI, P.; TYAGI, S.; STEWART, L.; GLICKMAN, S.	SWOT and root cause analyses of antimicrobial resistance to oral antimicrobial treatment of cystitis	2024	Aplica análise SWOT para examinar causas fundamentais da resistência à terapia antimicrobiana em infecções urinárias, oferecendo uma abordagem estratégica para controle clínico.



AZEEM, K.; FATIMA, S.; ALL, A.; et al.	Bioquímica do biofilme bacteriano: insights sobre mecanismos de resistência a antibióticos e intervenção terapêutica	2025	Estudo bioquímico sobre biofilmes bacterianos e seus mecanismos de resistência, discutindo potenciais terapias disruptivas.
PACHECO, P.; JANSEN, C.; RYBTKE, M.; et al.	Small molecule antipathogenic agents against <i>Staphylococcus aureus</i> infections	2025	Analisa pequenas moléculas com potencial antipatogênico contra <i>S. aureus</i> , propondo novos alvos terapêuticos.
SANTOS, C.; SILVA, M.; SANTOS, P.; et al.	Nationwide of metallo-β-lactamase genes in Brazilian clinical <i>Klebsiella pneumoniae</i> isolates: a systematic review and meta-analysis	2025	Revisão e meta-análise sobre a prevalência de genes MBL em isolados clínicos brasileiros, reforçando a importância da vigilância genética.

Fonte: Elaboração do próprio autor

O quadro de referências apresentado reúne estudos fundamentais que abordam diferentes dimensões da saúde mental, do comportamento e das condições sociais durante a pandemia de COVID-19, abrangendo o período de 2020 a 2025. Essas publicações apresentam uma visão abrangente e interdisciplinar sobre os efeitos psicossociais, psiquiátricos e comportamentais provocados por contextos de crise sanitária em populações diversas. Entre os achados mais relevantes, destacam-se as alterações nos hábitos alimentares da população brasileira (Andrade *et al.*, 2023), as vulnerabilidades psicossociais da comunidade LGBTQIA+ (Bender *et al.*, 2022), o aumento da violência contra idosos e seus reflexos na saúde mental (Braga *et al.*, 2023), e os desafios enfrentados por travestis e mulheres trans no acesso ao cuidado e às políticas públicas (Coelho *et al.*, 2025).

No campo da psicologia e da psiquiatria, os estudos apontam para o crescimento de sintomas depressivos, ansiedade e sofrimento emocional em grupos como adolescentes, idosos e estudantes universitários. Pesquisas internacionais e nacionais evidenciam tanto os determinantes desses quadros quanto suas consequências: desde mudanças no consumo de substâncias psicoativas entre jovens e adolescentes (Dumas *et al.*, 2020; Layman *et al.*, 2022; García-Cerde *et al.*, 2024), até o agravamento de problemas emocionais em universitários e alunos de medicina em função do isolamento e da sobrecarga acadêmica (Kantorski *et al.*, 2023; Lemos-Santos *et al.*, 2024; Portela *et al.*, 2022).

Pesquisas como as de Faro *et al.* (2020) e Fhon *et al.* (2022) reforçam a necessidade de estratégias emergenciais de cuidado psicológico e apoio social, principalmente entre idosos, que se mostraram mais suscetíveis à solidão e à depressão. Da mesma forma, investigações sobre o bem-estar psicológico em comunidades acadêmicas (Paula *et al.*, 2024) ilustram a importância de fatores sociodemográficos, hábitos de vida e suporte institucional para a manutenção da saúde mental em tempos de crise.

De forma integrada, essas obras compõem um panorama sólido das evidências científicas produzidas sobre o impacto da pandemia de COVID-19 nos campos da saúde mental, comportamento social e vulnerabilidade coletiva. Elas contribuem significativamente para o desenvolvimento de políticas públicas, intervenções psicossociais baseadas em evidências e estratégias preventivas voltadas a grupos em situação de risco — como adolescentes, idosos, minorias de gênero e estudantes



—, consolidando a relevância da pesquisa científica para o fortalecimento da saúde pública e o enfrentamento de emergências globais.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise sistemática da literatura científica contemporânea revelou que os mecanismos de resistência antimicrobiana fundamentam-se em complexa interação entre determinantes genéticos, bioquímicos e ambientais, cuja compreensão integral demanda abordagem multidisciplinar. Os resultados obtidos evidenciam que a resistência bacteriana não constitui fenômeno estático, mas processo evolutivo dinâmico, continuamente modulado por pressões seletivas exercidas pelo uso de antimicrobianos em contextos clínicos, veterinários e agrícolas. A sistematização das evidências permitiu identificar cinco categorias principais de mecanismos de resistência: inativação enzimática de antimicrobianos, modificação de alvos moleculares, alteração da permeabilidade de membrana, ativação de sistemas de efluxo e formação de biofilmes. Cada uma dessas estratégias apresenta particularidades bioquímicas e implicações terapêuticas distintas, demandando análise individualizada.

Os mecanismos genéticos de resistência emergiram como fundamento primário da adaptação bacteriana. Munita e Arias (2016) demonstram que a transferência horizontal de genes mediada por elementos genéticos móveis representa o principal mecanismo de disseminação rápida de resistência entre populações bacterianas, superando em velocidade e impacto epidemiológico as mutações cromossômicas espontâneas. Esta constatação alinha-se aos achados de estudos epidemiológicos que documentam a disseminação global de plasmídeos carreadores de genes de resistência, particularmente aqueles codificadores de carbapenemases e beta-lactamases de espectro estendido. A análise revelou que a arquitetura genética desses elementos móveis frequentemente inclui múltiplos genes de resistência, conferindo fenótipos de multirresistência que comprometem severamente as opções terapêuticas disponíveis. A presença de integrons, estruturas genéticas capazes de capturar e expressar cassetes gênicos, amplifica ainda mais a plasticidade genômica bacteriana, facilitando a aquisição sequencial de determinantes de resistência.

A dimensão bioquímica da resistência manifestou-se de forma particularmente evidente nos sistemas de efluxo, cuja relevância clínica tem sido progressivamente reconhecida. Novelli e Bolla (2024) enfatizam que a indução de bombas de efluxo da família RND em bactérias Gram-negativas constitui rede adaptativa crucial, revelando mecanismos sofisticados de resposta ao estresse antimicrobiano que transcendem a simples expulsão de fármacos. Os resultados indicam que esses sistemas apresentam especificidade variável, com algumas bombas capazes de exportar múltiplas classes de antimicrobianos, enquanto outras demonstram seletividade restrita. A superexpressão desses transportadores, frequentemente resultante de mutações em genes reguladores, reduz a concentração



intracelular de antimicrobianos a níveis subterapêuticos, mesmo na ausência de mecanismos adicionais de resistência. Esta observação possui implicações terapêuticas significativas, sugerindo que inibidores de bombas de efluxo poderiam potencializar a eficácia de antimicrobianos convencionais.

A análise das enzimas inativadoras de antimicrobianos revelou diversidade estrutural e funcional notável. Varela *et al.* (2021) documentam que a resistência bacteriana a agentes antimicrobianos envolve arsenal enzimático extenso, incluindo beta-lactamases, aminoglicosídeo-modificadoras e cloranfenicol acetiltransferases, cada uma com especificidade de substrato e mecanismo catalítico distintos. As carbapenemases, particularmente as metalo-beta-lactamases, emergiram como ameaça crítica devido à capacidade de hidrolisar virtualmente todos os beta-lactâmicos, incluindo carbapenêmicos, antimicrobianos historicamente reservados para infecções graves por patógenos multirresistentes. A disseminação global de genes codificadores dessas enzimas, como *bla*NDM, *bla*KPC e *bla*OXA-48, documentada em múltiplos estudos incluídos nesta revisão, evidencia a magnitude do desafio terapêutico contemporâneo. A ausência de inibidores clinicamente eficazes para metalo-beta-lactamases agrava ainda mais este cenário.

Os mecanismos epigenéticos de regulação da resistência antimicrobiana emergiram como fronteira investigativa promissora. Wang *et al.* (2023) demonstram que modificações epigenéticas, incluindo metilação de DNA e modificações de histonas, modulam a expressão de genes de resistência sem alterar a sequência nucleotídica, conferindo plasticidade fenotípica que permite adaptação rápida a ambientes hostis. Esta descoberta desafia o paradigma tradicional que atribui resistência exclusivamente a alterações genéticas permanentes, revelando camada adicional de complexidade regulatória. Os resultados sugerem que a reversibilidade das modificações epigenéticas poderia ser explorada terapeuticamente, potencialmente ressensibilizando bactérias resistentes mediante modulação de mecanismos reguladores. Contudo, a aplicabilidade clínica dessa abordagem permanece especulativa, demandando investigações adicionais.

A reprogramação metabólica bacteriana como mecanismo de resistência constitui achado particularmente relevante. Zeden *et al.* (2023) evidenciam que mutações na via das pentoses fosfato em *Staphylococcus aureus* resistente à metilina promovem reprogramação metabólica e alterações nas características do envelope celular, aumentando significativamente a resistência a antibióticos beta-lactâmicos. Esta observação revela que a resistência antimicrobiana não se limita a mecanismos diretamente relacionados à interação fármaco-alvo, mas envolve adaptações metabólicas globais que modificam a fisiologia bacteriana. A alteração na composição do peptidoglicano e na espessura da parede celular, consequentes à reprogramação metabólica, reduz a penetração de antimicrobianos e modifica a afinidade de ligação aos alvos moleculares. Estes achados expandem a compreensão dos determinantes de resistência, sugerindo que intervenções direcionadas ao metabolismo bacteriano poderiam representar estratégias terapêuticas inovadoras.



A formação de biofilmes emergiu como mecanismo de resistência multifatorial, integrando proteção física, heterogeneidade metabólica e comunicação intercelular. Os resultados indicam que bactérias em biofilmes apresentam tolerância aumentada a antimicrobianos, frequentemente requerendo concentrações 100 a 1000 vezes superiores às necessárias para eliminar células planctônicas. A matriz extracelular polissacarídica não apenas impede a penetração de antimicrobianos, mas também sequestra moléculas carregadas positivamente, reduzindo sua biodisponibilidade. Adicionalmente, a presença de células persistentes metabolicamente inativas dentro do biofilme confere tolerância fenotípica que não depende de mecanismos genéticos de resistência, representando desafio terapêutico distinto.

Os desafios imunológicos impostos por bactérias resistentes transcendem a falha terapêutica antimicrobiana. A análise revelou que microrganismos multirresistentes frequentemente apresentam fatores de virulência que modulam a resposta imune, incluindo cápsulas antifagocíticas, proteases degradadoras de complemento e sistemas de secreção que interferem na sinalização celular do hospedeiro. Esta convergência entre resistência antimicrobiana e evasão imunológica amplifica a patogenicidade bacteriana, resultando em infecções mais graves e prolongadas. As implicações terapêuticas desses achados sugerem necessidade de abordagens integradas que combinem antimicrobianos com imunomoduladores, potencializando tanto a eliminação direta de patógenos quanto a resposta imune do hospedeiro.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo propôs-se a analisar criticamente as bases genéticas e bioquímicas da resistência antimicrobiana bacteriana, correlacionando-as aos desafios imunológicos impostos ao hospedeiro e às perspectivas terapêuticas emergentes. Este objetivo foi plenamente alcançado mediante revisão sistemática da literatura científica contemporânea, que permitiu identificar, caracterizar e integrar os múltiplos mecanismos moleculares subjacentes à adaptação bacteriana frente à pressão seletiva exercida por antimicrobianos. A abordagem multidisciplinar adotada possibilitou compreensão holística do fenômeno, transcendendo análises fragmentadas que frequentemente limitam-se a aspectos isolados da resistência, sem considerar suas interconexões e implicações sistêmicas.

Os principais resultados evidenciam que a resistência antimicrobiana constitui processo evolutivo complexo, fundamentado em cinco estratégias principais: transferência horizontal de genes mediada por elementos genéticos móveis, inativação enzimática de antimicrobianos, modificação de alvos moleculares, ativação de sistemas de efluxo e formação de biofilmes. Cada um desses mecanismos apresenta particularidades bioquímicas e implicações clínicas distintas, porém frequentemente atuam sinergicamente, conferindo fenótipos de multirresistência que comprometem severamente as opções terapêuticas disponíveis. A disseminação global de genes codificadores de



carbapenemases, a superexpressão de bombas de efluxo da família RND e a reprogramação metabólica bacteriana emergiram como determinantes críticos da resistência contemporânea, demandando atenção prioritária em estratégias de vigilância epidemiológica e desenvolvimento terapêutico.

A interpretação dos achados revela que a resistência antimicrobiana não representa fenômeno exclusivamente microbiológico, mas problema multidimensional influenciado por determinantes genéticos, bioquímicos, imunológicos, ambientais e socioeconômicos. A convergência entre mecanismos de resistência e fatores de virulência amplifica a patogenicidade bacteriana, resultando em infecções mais graves, prolongadas e refratárias ao tratamento convencional. Adicionalmente, a capacidade bacteriana de modular a resposta imune do hospedeiro, mediante cápsulas antifagocíticas, proteases degradadoras de complemento e sistemas de secreção, adiciona camada de complexidade que transcende a simples falha terapêutica antimicrobiana. Esta constatação reforça a necessidade de abordagens integradas que considerem simultaneamente aspectos microbiológicos e imunológicos no desenvolvimento de estratégias terapêuticas.

As contribuições deste estudo para a área manifestam-se em múltiplas dimensões. Primeiramente, a sistematização integrada dos mecanismos genéticos, bioquímicos e imunológicos de resistência fornece panorama abrangente que pode subsidiar tanto a formação de profissionais de saúde quanto o desenvolvimento de políticas públicas de controle de infecções. Secundariamente, a identificação de mecanismos emergentes, como regulação epigenética da resistência e reprogramação metabólica bacteriana, aponta direções promissoras para investigações futuras e desenvolvimento de alvos terapêuticos inovadores. Adicionalmente, a análise crítica das limitações das abordagens terapêuticas convencionais fundamenta a necessidade de mudança paradigmática, deslocando o foco da eliminação bacteriana para estratégias antipatogênicas e imunomoduladoras que potencialmente exercem menor pressão seletiva.

As limitações desta pesquisa devem ser reconhecidas para contextualizar adequadamente suas conclusões. A restrição a publicações em língua inglesa e portuguesa potencialmente excluiu contribuições relevantes disponíveis em outros idiomas, particularmente estudos provenientes de regiões geográficas com alta prevalência de resistência antimicrobiana. A heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos, embora enriqueça a compreensão multidimensional do fenômeno, dificulta comparações diretas e generalizações. Adicionalmente, a dinâmica acelerada de produção científica na área implica que novos mecanismos de resistência e estratégias terapêuticas possam emergir continuamente, demandando atualização constante do conhecimento sistematizado. A ausência de dados primários experimentais, inerente ao desenho de revisão bibliográfica, limita a profundidade de análises específicas que poderiam ser alcançadas mediante investigações laboratoriais.



As sugestões para estudos futuros direcionam-se a múltiplas frentes investigativas. Investigações experimentais focadas em mecanismos epigenéticos de regulação da resistência poderiam revelar alvos terapêuticos inovadores, potencialmente permitindo ressensibilização de bactérias resistentes mediante modulação de processos regulatórios. Estudos sobre a interação entre resistência antimicrobiana e resposta imune do hospedeiro, particularmente em contextos de imunocomprometimento, poderiam elucidar determinantes de desfechos clínicos desfavoráveis e subsidiar desenvolvimento de imunoterapias adjuvantes. Adicionalmente, pesquisas sobre estratégias antipatogênicas que neutralizem fatores de virulência sem exercer pressão seletiva letal representam fronteira promissora, potencialmente retardando a emergência de resistência. Investigações sobre o papel do microbioma na modulação da resistência antimicrobiana e na resposta terapêutica também merecem atenção prioritária.

A implementação de abordagens baseadas na perspectiva One Health, integrando saúde humana, animal e ambiental, constitui necessidade premente evidenciada por este estudo. A resistência antimicrobiana não respeita fronteiras entre esses domínios, circulando livremente entre diferentes nichos ecológicos mediante transferência horizontal de genes e disseminação clonal. Estratégias de vigilância integrada, regulamentação do uso de antimicrobianos em medicina veterinária e agricultura, e monitoramento ambiental de genes de resistência representam componentes essenciais de abordagem abrangente. Adicionalmente, investimentos em educação profissional, desenvolvimento de testes diagnósticos rápidos e programas de administração antimicrobiana são fundamentais para mitigar a disseminação de resistência.

A reflexão final sobre o impacto deste trabalho remete à urgência de transformação paradigmática no enfrentamento da resistência antimicrobiana. O modelo tradicional de desenvolvimento contínuo de novos antimicrobianos, embora necessário, mostra-se insuficiente frente à velocidade de adaptação bacteriana. Abordagens inovadoras que integrem conhecimentos de microbiologia, bioquímica, imunologia, epidemiologia e ciências sociais tornam-se imperativas. A resistência antimicrobiana representa não apenas desafio científico, mas também questão de justiça social, afetando desproporcionalmente populações vulneráveis em contextos de recursos limitados. Este estudo contribui para a compreensão integral do fenômeno, fornecendo subsídios para o desenvolvimento de estratégias sustentáveis, efetivas e equitativas de prevenção e controle, essenciais para preservar a eficácia terapêutica antimicrobiana para gerações futuras.



REFERÊNCIAS

- ASSIS, G.; ALVARENGA, D.; PEREIRA, M.; SÁNCHEZ-ARCILA, J.; COSTA, A.; SOUZA, J. et al. Profiling humoral immune response against pre-erythrocytic and erythrocytic antigens of malaria parasites among neotropical primates in the Brazilian Atlantic Forest. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 11, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.678996>.
- AZEEM, K.; FATIMA, S.; ALI, A.; UBAID, A.; HUSAIN, F.; ABID, M. Bioquímica do biofilme bacteriano: insights sobre mecanismos de resistência a antibióticos e intervenção terapêutica. *Life*, v. 15, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3390/life15010049>.
- KLEIBOEKER, H.; PROM, A.; PAPLACZYK, K.; MYERS, C. A complement to traditional treatments for antibody-mediated rejection? Use of eculizumab in lung transplantation: a review and early center experience. *Annals of Pharmacotherapy*, v. 58, n. 9, p. 947–955, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1177/10600280231213112>.
- PACHECO, P.; JANSEN, C.; RYBTKE, M.; TOLKER-NIELSEN, T.; QVORTRUP, K. Small molecule antipathogenic agents against *Staphylococcus aureus* infections. *RSC Medicinal Chemistry*, v. 16, n. 9, p. 3852–3883, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1039/d5md00272a>.
- SANTOS, C.; SILVA, M.; SANTOS, P.; MIRANDA, E.; DUARTE, A.; AIRES, C. et al. Nationwide burden of metallo- β -lactamase genes in Brazilian clinical *Klebsiella pneumoniae* isolates: a systematic review and meta-analysis. *Antibiotics*, v. 14, n. 9, p. 951, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3390/antibiotics14090951>.
- TYAGI, P.; TYAGI, S.; STEWART, L.; GLICKMAN, S. SWOT and root cause analyses of antimicrobial resistance to oral antimicrobial treatment of cystitis. *Antotics*, v. 13, n. 4, p. 328, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3390/antibiotics13040328>.
- JANI, K.; SRIVASTAVA, V.; SHARMA, P.; VIR, A.; SHARMA, A. Easy access to antibiotics; spread of antimicrobial resistance and implementation of One Health approach in India. *Journal of Epidemiology and Global Health*, v. 11, n. 4, p. 444–452, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1007/s44197-021-00008-2>.
- LAKOH, S.; BAWOH, M.; LEWIS, H.; JALLOH, I.; THOMAS, C.; BARLATT, S. et al. Establishing an antimicrobial stewardship program in Sierra Leone: a report of the experience of a low-income country in West Africa. *Antibiotics*, v. 12, n. 3, p. 424, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/antibiotics12030424>.
- LI, T.; HAO, H.; HOU, X.; XIA, J. Editorial: Antimicrobial resistance: agriculture, environment and public health within One Health framework. *Frontiers in Microbiology*, v. 14, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1252134>.
- MENDELSON, E.; ROSS, N.; ZAMBRANA-TORRELIO, C.; BOECKEL, T.; LAXMINARAYAN, R.; DASZAK, P. Global patterns and correlates in the emergence of antimicrobial resistance humans. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1101/2022.09.29.22280519>.
- MUNITA, J.; ARIAS, C. Mecanismos de resistência a antibióticos. *Microbiology Spectrum*, v. 4, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.vmbf-0016-2015>.
- NOVELLI, M.; BOLLA, J. Indução da bomba de efluxo RND: uma rede crucial que revela mecanismos adaptativos de resistência a antibióticos em bactérias Gram-negativas. *Antibiotics*, v. 13, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3390/antibiotics13060501>.



VARELA, M.; STEPHEN, J.; LEKSHMI, M.; OJHA, M.; WENZEL, N.; SANFORD, L.; HERNANDEZ, A.; PARVATHI, A.; KUMAR, S. Resistência bacteriana a agentes antimicrobianos. *Antibiotics*, v. 10, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/antibiotics10050593>.

WANG, X.; YU, D.; CHEN, L. Resistência antimicrobiana e mecanismos de regulação epigenética. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 13, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1199646>.

ZEDEN, M.; GALLAGHER, L.; CENDEJAS-BUENO, E.; NOLAN, A.; AHN, J.; SHINDE, D. et al. Metabolic reprogramming and altered cell envelope characteristics in a pentose phosphate pathway mutant increases MRSA resistance to β -lactam antibiotics. *PLoS Pathogens*, v. 19, n. 7, e1011536, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1011536>.

