



Resistência Microbiana Decorrente do Uso Indiscriminado de Antibióticos: Um Desafio Global sob a Perspectiva da Saúde Única

Antimicrobial Resistance Resulting from the Indiscriminate Use of Antibiotics: A Global Challenge from the One Health Perspective

Stefany Moreira Costa

Centro Universitário UNIFACIG. <https://orcid.org/0009-0008-0394-2737>

Sabrina Vitória Fernandes Silva

Centro Universitário UNIFACIG. <https://orcid.org/0009-0002-8934-5963>

Camile Moreira Cunha Gomes

Centro Universitário UNIFACIG. <https://orcid.org/0009-0008-9159-2553>

Bruno Ferraz Simões Júnior

Centro Universitário UNIFACIG. <https://orcid.org/0009-0009-2346-5875>

Amábille de Assis Cesário

Centro Universitário UNIFACIG. <https://orcid.org/0009-0007-8887-5571>

Rafael Luiz da Silva Neves

Centro universitário UNIFACIG. <https://orcid.org/0000-0001-5214-4709>

Resumo: A resistência microbiana representa uma ameaça crescente à saúde pública, resultante do uso inadequado e indiscriminado de antibióticos. Essa prática favorece a seleção de microrganismos multirresistentes, comprometendo a eficácia terapêutica e aumentando a morbimortalidade por infecções de difícil controle. Este artigo discute os principais mecanismos de ação e resistência bacteriana, destacando alterações no DNA, na síntese da parede celular e nos alvos antibióticos. Analisa ainda os fatores que contribuem para o avanço da resistência, como automedicação, interrupção precoce do tratamento e falhas na prescrição médica. As consequências incluem o aumento da morbimortalidade, limitações terapêuticas e impacto direto na saúde pública. Sob a perspectiva da Saúde Única, reforça-se a necessidade de políticas de controle, uso racional de antimicrobianos e incentivo à pesquisa de novas alternativas terapêuticas, como moléculas inovadoras, compostos naturais, nanotecnologia e bacteriófagos, para conter a disseminação de microrganismos multirresistentes.

Palavras-chave: resistência microbiana; antibióticos; saúde única; mecanismos de resistência; novas terapias.

Abstract: Microbial resistance represents a growing threat to public health, resulting from the inadequate and indiscriminate use of antibiotics. This practice favors the selection of multidrug-resistant microorganisms, compromising therapeutic efficacy and increasing morbidity and mortality from hard-to-treat infections. This article discusses the main mechanisms of bacterial action and resistance, highlighting alterations in DNA, cell wall synthesis, and antibiotic targets. It also analyzes the factors that contribute to the progression of resistance, such as self-medication, premature treatment interruption, and prescription errors. The consequences include increased morbidity and mortality, therapeutic limitations, and a direct

impact on public health. From the One Health perspective, the study reinforces the need for control policies, rational use of antimicrobials, and encouragement of research into new therapeutic alternatives, such as innovative molecules, natural compounds, nanotechnology, and bacteriophages, to curb the spread of multidrug-resistant microorganisms.

Keywords: microbial resistance; antibiotics; one health; resistance mechanisms; new therapies.

INTRODUÇÃO

O surgimento dos antibióticos representou um marco decisivo na história da medicina e na evolução da espécie humana. Essas substâncias revolucionaram o tratamento de inúmeras doenças infecciosas que, antes, eram responsáveis por elevada mortalidade e grande impacto social (Baran, Kwiatkowska e Potocki, 2023). Como exemplo, a tuberculose, cuja terapêutica pré-antibiótica baseava-se apenas em repouso, ar puro e dieta adequada, passou a ser tratável de forma eficaz com o desenvolvimento da rifampicina, introduzida na década de 1960, contribuindo significativamente para o controle da doença e para o aumento da expectativa de vida global (Robbelaar *et al.*, 2019).

Entretanto, a eficácia dos antibióticos depende de seu uso racional, respeitando critérios como dose, duração do tratamento e espectro de ação. Cada fármaco atua sobre classes específicas de microrganismos, exigindo prescrição adequada e adesão correta por parte do paciente. Quando esses critérios não são seguidos — seja por automedicação, interrupção precoce do tratamento, uso indiscriminado ou prescrição inadequada — os microrganismos podem desenvolver mecanismos de defesa e mutações que lhes conferem resistência. A resistência antimicrobiana (RAM) é definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como a capacidade de microrganismos — incluindo bactérias, vírus, fungos e parasitas — de resistirem à ação de medicamentos antimicrobianos previamente eficazes, tornando as infecções mais difíceis de tratar e aumentando o risco de disseminação, gravidade e mortalidade das doenças (World Health Organization, 2024). Estimativas do relatório de O'Neill (2016) indicam que a RAM poderá ser responsável por até 10 milhões de mortes por ano até 2050 (O'Neill, 2016). Além disso, o surgimento de cepas bacterianas multirresistentes, como *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) e *Escherichia coli* produtora de ESBL, constitui uma das maiores ameaças à saúde pública mundial (World Health Organization, 2024).

Os impactos da RAM não se restringem à saúde humana. O uso de antibióticos na agropecuária, tanto com fins terapêuticos quanto profiláticos, é uma prática comum em diversas espécies animais, como bovinos, suínos, aves, cães e caprinos. Segundo o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), cerca de 15 compostos antimicrobianos são autorizados como aditivos na alimentação animal e outros 50 para fins terapêuticos (Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, 2022). Grande parte dessas moléculas não é totalmente metabolizada pelo organismo animal, e resíduos podem ser detectados em solo, água superficial e subterrânea. A presença desses resíduos no ambiente favorece

a disseminação de genes de resistência entre microrganismos, além de provocar efeitos tóxicos a diferentes organismos vivos (Regitano, 2010).

Dante desse cenário, compreender os fatores que impulsionam a resistência antimicrobiana e implementar estratégias de controle é fundamental para preservar a eficácia dos antibióticos. Considerando que o uso desses medicamentos se estende à medicina veterinária, à agricultura e ao meio ambiente, a RAM deve ser abordada sob a perspectiva da Saúde Única (One Health) — uma abordagem que integra a saúde humana, animal e ambiental. Assim, torna-se essencial promover políticas públicas eficazes, educação sanitária e práticas de uso racional de antimicrobianos, garantindo um enfrentamento global e sustentável desse desafio emergente.

METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica realizada por meio de consulta às bases de dados eletrônicas SciELO, cartilha do Instituto Oswaldo Cruz disponível no site da instituição e PubMed. A busca foi limitada a publicações dos últimos 15 anos. Os descritores utilizados foram selecionados conforme o DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), em português e em inglês: “Resistência microbiana”, Eficácia antibióticos”, “Microbiota”, “Alterações microbiana”

Foram inicialmente encontrados 95 artigos. Desses, 59 foram selecionados com base na análise dos resumos, priorizando aqueles que abordavam a resistência microbiana decorrente do uso indiscriminado de antibióticos, bem como os mecanismos de adaptação e alteração microbiana associados a esse processo. Os demais foram excluídos por não atenderem aos critérios de relevância para o tema proposto.

RELAÇÃO ENTRE BACTÉRIAS E ANTIBIÓTICOS

Antes de abordar sobre a resistência antimicrobiana, é importante esclarecer os conceitos de bactéria e antibióticos. Sendo assim, as bactérias são organismos pequenos que geralmente podem ser vistos apenas com auxílio de um microscópio; tais organismos são unicelulares, apesar de seu tamanho, elas se multiplicam em grande velocidade por meio de um processo de divisão simples, em que uma célula se divide em duas células-filhas. Respectivamente, os antibióticos são substâncias capazes de destruir bactérias ou inibir seu crescimento. Consequentemente, acabam controlando as doenças causadas por micro-organismos, sem causar prejuízos para o paciente. Como regra geral, essas substâncias são utilizadas contra bactérias e não apresentam ação contra vírus. Existem várias bactérias que infectam o homem, assim como existem vários antibióticos específicos para combater cada tipo de infecção. O seu médico deve escolher o melhor antibiótico para tratar a sua infecção bacteriana, bem como a maneira mais eficaz e segura de usá-lo. (Aires *et al.*, 2017)

Uso e Mecanismos de Ação dos Antibióticos

Os antibióticos são utilizados amplamente em vários setores, como saúde humana, agricultura, pecuária e piscicultura (Okocha, Olatoye e Adedeji, 2018; Kaur Sodhi e Singh, 2022).

Diferentes mecanismos de ação, incluindo a inibição da replicação do DNA, a interrupção da biossíntese de proteínas, a interferência na formação da parede celular e o bloqueio do metabolismo do ácido fólico, garantem sua eficácia. (Fàbrega et al., 2009; Tenson, Lovmar e Ehrenberg, 2003; Cho, Uehara e Bernhardt, 2014; Saverus, 2019). Todavia, o surgimento da resistência aos antibióticos tornou-se um problema global crítico (Sarkar et al., 2021; Shree et al., 2023).

Classificação dos Mecanismos de Ação

Os antibióticos têm mecanismos de ação variados, portanto existem classificações distintas de acordo com a estrutura química e mecanismo de ação. Dentre os mecanismos de ação, temos: os que inibem a replicação do DNA; os que inibem a biossíntese de proteínas; os que inibem a síntese da parede celular; os que inibem o metabolismo do ácido fólico; antibióticos fluoroquinolonas. Dentro dessa revisão, iremos abordar detalhadamente os antibióticos que inibem a replicação de DNA e os antibióticos que inibem a síntese da parede celular.

Antibióticos que Inibem a Replicação do DNA

Os antibióticos que atuam inibindo a replicação do DNA seguem o seguinte mecanismo: A fissão binária é o processo de divisão celular usado por bactérias que gera duas células-filhas (Bhattacharyya, 2012). Antes de realizar esta fissão binária, as bactérias necessitam de duplicar seu DNA. Inicialmente a enzima DNA helicase separa a dupla hélice em duas fitas simples e, após isso, a DNA polimerase sintetiza novas fitas idênticas à original (Li e Araki, 2013).

Durante o processo descrito anteriormente, surgem as torções helicoidais positivas no DNA; tais torções devem ser corrigidas para que a replicação seja realizada. Caso não sejam removidas pela DNA girase, a replicação não acontece. (Bush, Evans-Roberts e Maxwell, 2015). Após a criação das duas novas fitas, elas irão se conectar e sequencialmente se dividir em duas células filhas pela ação de outra enzima essencial no processo, a topoisomerase IV, permitindo a separação das duas moléculas de DNA (Nagaraja et al., 2017).

Antibióticos que Inibem a Síntese da Parede Celular

Os antibióticos que inibem a síntese da parede celular seguem esse mecanismo de ação: Algumas bactérias têm externamente uma membrana celular e sobreposta a essa uma parede celular, e uma minoria tem, além dessas, mais uma camada externa adicional. Essa parede celular é composta por peptidoglicano, que é formado pelo ácido N-acetilmurâmico (NAM) ou pelo N-acetylglucosamina (NAG). A parede confere à bactéria a manutenção de sua forma e sua sustentação

durante algumas fases, sendo elas quando há troca de solutos e solventes com o meio externo. (Gupta Gupta, 2021). Uma parede celular se forma a partir de muitas camadas de peptidoglicano (Liu e Breukink. 2018). Usando a parede celular como referência e o número de camadas de peptidoglicano, consequentemente podemos diferenciar dois tipos de bactérias, sendo elas as bactérias Gram-positivas, que podem deter uma parede celular mais espessa do que bactérias Gram-negativas. (Pasquina Lemonche *et al.*, 2020).

Como exemplo deste mecanismo, temos os antibióticos beta-lactâmicos e os glicopeptídeos. Esse primeiro grupo reúne antibióticos com estrutura química em anel beta-lactâmico, tais como as cefalosporinas e as penicilinas (Fernandes, Amador e Prudêncio, 2013). Esses medicamentos impedem a síntese da parede celular bacteriana, uma vez que esse anel beta-lactâmico se liga às enzimas de reticulação de peptideoglicanos e impede a reticulação; com isso, há uma inibição da construção da parede, levando à destruição da célula bacteriana. (Cho *et al.*, 2014). Já o segundo grupo, glicopeptídeos, impede a reticulação dos precursores de peptideoglicanos a partir da formação de ligações não covalentes com os terminais de carboidratos, o que leva também à destruição da parede e morte da bactéria (Kang e Park, 2015).

Considerações Sobre o Surgimento da Resistência

Inegavelmente a descoberta dos antibióticos teve grande valia sobre a medicina e gerou ganhos para a sociedade; todavia, o atual cenário traz uma discussão pertinente sobre o surgimento de uma resistência aos antibióticos, sendo essa a capacidade das bactérias de resistir à sua destruição por um antibiótico. Ou seja, essas bactérias não morrem durante o tratamento com antibióticos e se multiplicam cada vez mais, gerando outras bactérias que também são resistentes, enquanto as bactérias sensíveis são eliminadas (Aires *et al.*, 2017).

SURGIMENTO E EVOLUÇÃO DA RESISTÊNCIA A ANTIÓTICOS

A resistência antimicrobiana entre bactérias patogênicas constitui um dos principais desafios de saúde pública em escala global, estando diretamente associada ao aumento da morbidade, mortalidade e custos hospitalares (Akova, 2016). O diretor-geral da Organização Mundial da Saúde (OMS), Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus, tem enfatizado que a expansão contínua dessa resistência ameaça reverter décadas de avanços médicos e comprometer o alcance dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (Sarkar *et al.*, 2021). Projeções preocupantes indicam que, nas próximas décadas, a grande maioria das bactérias poderá apresentar resistência aos principais antibióticos utilizados na prática clínica, tornando infecções comuns potencialmente fatais (Kaur Sodhi & Singh, 2022; Murray *et al.*, 2022).

O desenvolvimento da resistência antimicrobiana está intensamente relacionado ao uso inadequado de antibióticos — no ambiente hospitalar e no

uso comunitário sem prescrição médica ou com abandono precoce do tratamento. Esses fatores exercem forte pressão seletiva sobre as populações bacterianas, favorecendo a sobrevivência de cepas resistentes. Em termos biológicos, a resistência pode surgir por mutações espontâneas no material genético bacteriano ou por aquisição de genes de resistência provenientes de outras bactérias ou vírus, por meio de mecanismos como conjugação, transformação ou transdução (Aires et al., 2017).

Mecanismo de Resistência a Antibióticos

As bactérias podem adotar diferentes estratégias para evitar ou neutralizar os efeitos dos antibióticos, garantindo sua sobrevivência mesmo na presença desses fármacos. De maneira geral, os mecanismos de resistência podem ser classificados em três categorias principais: redução da concentração do antibiótico no interior da célula, modificação do alvo molecular e inativação enzimática do antimicrobiano (Zhou et al., 2015). O primeiro mecanismo envolve limitar a quantidade de antibiótico disponível dentro da célula bacteriana. Bactérias Gram-negativas, por exemplo, possuem porinas na membrana externa que regulam a entrada de moléculas, o que pode restringir o acesso de antibióticos como β-lactâmicos e quinolonas, favorecendo a resistência quando essas estruturas estão reduzidas ou alteradas (Kang e Park, 2015). Além disso, sistemas de efluxo ativos expulsam rapidamente o fármaco para o exterior, impedindo que ele atinja seu alvo terapêutico. Esses sistemas podem conferir resistência a diferentes classes antimicrobianas, exceto às polimixinas, e têm sido amplamente relacionados ao aumento da multirresistência em patógenos clínicos (Džidić et al., 2008; Shree et al., 2023; Sodhi et al., 2023).

O segundo mecanismo consiste na modificação do alvo antibiótico. Alterações em estruturas essenciais, como as subunidades ribossômicas 30S e 50S, podem impedir a ação de aminoglicosídeos, tetraciclínas, macrolídeos, cloranfenicol, lincosamidas e estreptograminas (Tenover, 2006; Sodhi et al., 2023; Fernández-Billón et al., 2023). Da mesma forma, mudanças estruturais nas proteínas ligadoras de penicilina reduzem a afinidade pelos β-lactâmicos, mecanismo fundamental em espécies que apresentam elevada resistência a essa classe (Sodhi et al., 2023). Modificações na DNA girase ou topoisomerase IV, alvos das quinolonas, também impedem a sua ligação, tornando a replicação bacteriana independente da presença do antibiótico (Fàbrega et al., 2009; Hirsch e Klostermeier, 2021). Além disso, mutações no gene *rpoB* alteram a subunidade beta da RNA polimerase, reduzindo a ação da rifampicina e podendo ainda promover modificações secundárias na parede celular e aumento da resistência combinada a outros fármacos (Hasan et al., 2021).

O terceiro mecanismo refere-se à inativação direta dos antibióticos por enzimas bacterianas. As β-lactamasas são os exemplos mais conhecidos e degradam o anel β-lactâmico, tornando ineficazes antibióticos amplamente utilizados na prática clínica (Fernández-Billón et al., 2023). Enzimas modificadoras de aminoglicosídeos impedem que esses fármacos se liguem ao ribossomo, contribuindo também para resistência cruzada a outras classes, como as fluoroquinolonas (Strateva e Yordanov, 2009; Kang e Park, 2015).

Além de desenvolverem diversos mecanismos de resistência, as bactérias também apresentam grande capacidade de disseminar essas características adaptativas entre si e para novos ambientes.

Propagação da Resistência aos Antibióticos e Bactérias

A resistência antimicrobiana é caracterizada pela capacidade de um microrganismo sobreviver ou proliferar em concentrações de antibióticos que normalmente inibiram ou eliminaram membros suscetíveis da mesma espécie (Kester & Fortune, 2014; Kaur Sodhi & Singh, 2022). No contexto clínico, os termos “suscetível” e “resistente” são utilizados para indicar a probabilidade de sucesso terapêutico, sendo a resistência mais frequente quando a concentração antimicrobiana no paciente não atinge o nível necessário para impedir o crescimento bacteriano (Ordway *et al.*, 2003; Sabtu, Enoch & Brown, 2015). A resistência pode ser intrínseca ou adquirida após a exposição ao antibiótico (Premlatha, 2019). A aquisição ocorre tanto por mutações espontâneas quanto pela transferência horizontal de genes, frequentemente mediada por plasmídeos e outros elementos genéticos móveis (Sodhi *et al.*, 2023; Kaur Sodhi & Singh, 2022). Essa transferência pode ocorrer por conjugação, transformação ou transdução, mecanismos que permitem o compartilhamento rápido de genes de resistência entre diferentes bactérias e espécies (Shree *et al.*, 2023; Kaur Sodhi & Singh, 2022). Fatores ambientais também contribuem para acelerar esse processo. Metais pesados presentes no ambiente e a formação de biofilmes, estruturas comunitárias altamente protetoras, têm sido associados a maior disseminação de genes de resistência (Sodhi *et al.*, 2023; Shree *et al.*, 2023). Além disso, bactérias resistentes se espalham por diversas rotas epidemiológicas, tornando seu controle um desafio de saúde pública. A transmissão direta entre pessoas ocorre por contato físico ou por gotículas respiratórias, especialmente em indivíduos infectados ou colonizados (Ohmagari, 2014). Ambientes hospitalares constituem importante foco de disseminação, devido ao uso intensivo de antibióticos, à vulnerabilidade dos pacientes e a eventuais lacunas nos protocolos de controle de infecção, o que pode favorecer a propagação de cepas multirresistentes por profissionais de saúde ou por compartilhamento de instrumentos inadequadamente higienizados (Clements *et al.*, 2008; Tacconelli *et al.*, 2014). A transmissão zoonótica também representa um risco relevante, sobretudo em animais de produção expostos ao uso indiscriminado de antimicrobianos, sendo possível o contágio humano por contato direto ou ingestão de alimentos contaminados (Garcia-Graells *et al.*, 2012). Assim, a disseminação da resistência antimicrobiana reflete uma combinação de fatores biológicos, ambientais e comportamentais, e está diretamente relacionada às condições de higiene, infraestrutura sanitária e às práticas de controle de infecção adotadas na comunidade e em instituições de saúde (Tacconelli *et al.*, 2014).

Impactos da Resistência Antimicrobiana

A resistência aos antibióticos tem se intensificado de forma preocupante em consequência do uso inadequado, excessivo ou desnecessário desses

medicamentos, tanto na prática clínica quanto em outros setores (Kaur Sodhi & Singh, 2022; Sodhi *et al.*, 2023). Diversos fatores contribuem para esse cenário, incluindo a falta de adesão adequada dos pacientes ao tratamento prescrito, a pressão e expectativas dos próprios pacientes para receberem antibióticos mesmo quando não são indicados, a prescrição irracional por profissionais da saúde e a influência de campanhas publicitárias da indústria farmacêutica (Acharya & Wilson, 2019). Além disso, a baixa adesão terapêutica é um dos principais determinantes da falha do tratamento e da seleção de cepas resistentes. Muitos pacientes tendem a interromper o uso do antibiótico ao perceber melhora dos sintomas, esquecem doses ou adquirem apenas parte do medicamento prescrito, situações que reforçam a necessidade de uma relação médico-paciente mais efetiva, com orientações claras sobre riscos e consequências da interrupção precoce (Carlet *et al.*, 2012). Assim, o enfrentamento desse problema demanda uma abordagem colaborativa entre profissionais da saúde, pacientes e indústria. Adicionalmente, estudos indicam que entre 30% e 60% das prescrições de antibióticos podem ser inadequadas, frequentemente com o uso de fármacos de amplo espectro quando opções de menor cobertura seriam suficientes (Mincey & Parkulo, 2001; Om *et al.*, 2016). Profissionais com treinamento insuficiente e a atuação de prestadores de serviços não especializados também contribuem para recomendações terapêuticas incorretas (Thakolkaran *et al.*, 2017). Ambientes de assistência à saúde representam outro ponto crítico na disseminação de resistência, especialmente quando há falhas em medidas básicas de controle de infecções, como higienização das mãos e troca adequada de equipamentos de proteção (Weinstein, 2001; Shree *et al.*, 2023). Problemas relacionados à qualidade dos antimicrobianos também afetam diretamente os desfechos terapêuticos, já que a falta de fiscalização facilita a circulação de medicamentos vencidos, adulterados ou falsificados, reduzindo a eficácia e promovendo resistência (Ayukekpong, Ntemgwa & Atabe, 2017). Além disso, o uso de antibióticos na pecuária com a finalidade de promover crescimento e prevenir doenças contribui para a seleção de patógenos resistentes que podem ser transmitidos ao ser humano por contato direto ou por meio da cadeia alimentar (Manishimwe, Nishimwe & Ojok, 2017). Apesar da relevância do tema, ações de vigilância, rastreamento e testes de suscetibilidade ainda são insuficientes, especialmente em países em desenvolvimento, o que reforça a necessidade de políticas globais eficazes para mitigação do problema (Tebano *et al.*, 2020). Diante dos impactos globais da RAM, torna-se evidente que abordagens integradas, como a Saúde Única , são essenciais para mitigar os riscos à saúde humana, animal e ambiental.

PERSPECTIVA DA SAÚDE ÚNICA

A abordagem “Uma Só Saúde” (One Health) fundamenta-se em uma visão integrativa que reconhece a interdependência entre a saúde humana, a saúde animal e o meio ambiente, propondo uma gestão conjunta e multidisciplinar desses domínios. Essa perspectiva enfatiza a formulação de políticas públicas eficazes

voltadas à prevenção e ao controle de doenças, bem como à promoção da segurança alimentar, ao combate às zoonoses e ao controle da resistência antimicrobiana, contemplando soluções em escala local, nacional e global (Ogawa *et al.*, 2019).

A proposta surgiu impulsionada por instituições internacionais responsáveis pelo controle de zoonoses, especialmente a Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação (FAO), a Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Organização Mundial de Saúde Animal (OIE). Desde então, o conceito passou a orientar a atuação mundial frente a desafios como doenças zoonóticas emergentes e reemergentes, segurança alimentar, mudanças climáticas e resistência antimicrobiana. Nesse contexto, a resistência aos antimicrobianos (RAM) se consolidou como um problema de saúde global com impactos sanitários, sociais, econômicos e políticos, atingindo diretamente o setor agroalimentar. Assim, torna-se necessária a investigação das conexões entre práticas na produção animal, saúde humana e preservação ambiental para compreender o desenvolvimento e disseminação da RAM (Pardo *et al.*, 2018). Sabe-se que as bactérias podem desenvolver resistência por mutações ou pela transferência horizontal de genes (conjugação, transformação ou transdução). O rápido aumento desses mecanismos, aliado à escassez de novos antibióticos, transformou a RAM em uma das maiores ameaças à saúde pública no século XXI. Estimativas indicam que 700 mil óbitos anuais já são atribuídos a infecções resistentes, podendo chegar a 10 milhões até 2050 (O'Neill, 2018). Diante dessa preocupação, a OMS e o Grupo dos Oito (G8) priorizaram o enfrentamento da RAM, implementando estratégias globais para mitigação do problema (Wernli *et al.*, 2022).

Portanto, o enfrentamento efetivo da RAM exige a adoção plena da abordagem de Saúde Única, promovendo ações coordenadas entre diferentes setores e assegurando a preservação da eficácia dos antimicrobianos para as gerações futuras.

ABORDAGENS ALTERNATIVAS PARA COMBATER A RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS

A crise global da resistência antimicrobiana demanda estratégias inovadoras que complementam os antibióticos tradicionais e preservem a eficácia dos fármacos existentes. Diversas abordagens vêm sendo exploradas, combinando avanços tecnológicos, biotecnologia e fontes naturais para retardar a disseminação da resistência e ampliar as opções terapêuticas.

Mais recentemente, a triagem computacional possibilitou a descoberta da dinobactina, altamente eficaz contra bactérias Gram-negativas resistentes (Miller *et al.*, 2022). Apesar desses avanços, barreiras econômicas e regulatórias ainda dificultam o rápido desenvolvimento e disponibilização de novos antibióticos no mercado.

Complementarmente, os adjuvantes antibióticos têm se mostrado uma alternativa promissora. Esses compostos não possuem ação bactericida direta,

mas potencializam o efeito dos antibióticos ao inibir mecanismos de resistência. Os inibidores de β-lactamase, por exemplo, restauram a eficácia de antibióticos β-lactâmicos frente a bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, sendo utilizados clinicamente há mais de três décadas (Melander & Melander, 2017).

A nanotecnologia também oferece oportunidades para o combate à resistência bacteriana. Os nano antibióticos consistem em moléculas de antibióticos puras ou associadas a nanopartículas com dimensões entre 1 e 100 nm, proporcionando maior estabilidade, penetração intracelular e potência bactericida, além de reduzir a toxicidade em comparação às formulações convencionais (Soares *et al.*, 2018; Mamun *et al.*, 2021; Jijie *et al.*, 2017). Essa abordagem permite otimizar a entrega do fármaco diretamente aos alvos bacterianos, ampliando sua eficácia mesmo contra cepas multirresistentes.

Outra fonte promissora de novos antimicrobianos são os compostos botânicos, derivados de metabólitos secundários de plantas, como alcaloides, flavonoides, taninos, terpenos, quinonas e cumarinas. Esses compostos apresentam atividade antimicrobiana frente a diversos microrganismos e oferecem mecanismos de ação inovadores, podendo atuar isoladamente ou em sinergia com antibióticos convencionais (Gupta & Birdi, 2017).

O uso de bacteriófagos, vírus que infectam e destroem bactérias específicas, também tem despertado grande interesse. Estudos demonstram resultados promissores no tratamento de infecções causadas por patógenos multirresistentes, produtoras de β-lactamase e MRSA (Biswas *et al.*, 2002; Watanabe *et al.*, 2007; Yuan *et al.*, 2019; Shree *et al.*, 2023). Os bacteriófagos oferecem vantagens como alta especificidade ao patógeno e baixa toxicidade para o hospedeiro, podendo ser utilizados isoladamente ou em combinação com antibióticos.

Por fim, as vesículas artificiais da membrana externa (OMVs) bacteriana surgem como uma abordagem inovadora para a entrega de fármacos e desenvolvimento de vacinas. Essas vesículas preservam proteínas de superfície na conformação nativa e podem ser carregadas com antibióticos, promovendo ação direcionada contra bactérias resistentes. (Rosini *et al.*, 2020; Micoli *et al.*, 2021; Huang *et al.*, 2019).

Dessa forma, estratégias inovadoras — envolvendo novos antibióticos, adjuvantes, nanoantibióticos, compostos botânicos, bacteriófagos e vesículas artificiais — ampliam significativamente o arsenal terapêutico disponível, oferecendo alternativas viáveis frente à resistência antimicrobiana e abrindo caminhos para intervenções mais eficazes no manejo de infecções difíceis de tratar.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo deixa evidente que a resistência a antibióticos (RAM) representa uma ameaça crescente para a saúde mundial. Embora os antibióticos tenham revolucionado o tratamento das doenças infecciosas, seu uso inadequado e excessivo em seres humanos, animais e na agricultura acelerou o desenvolvimento dessa resistência.

Os mecanismos de resistência descritos neste estudo, como a modificação dos alvos antibióticos, a inativação enzimática e a redução da permeabilidade celular, demonstram a complexidade desse problema. Além disso, falhas em políticas sanitárias e a circulação de genes de resistência entre diferentes espécies e ambientes ampliam ainda mais esse desafio.

Os agravos da resistência aos antibióticos ultrapassam a saúde humana, afetando a segurança alimentar, o meio ambiente e a economia. Nesse cenário, estratégias como o conceito de Saúde Única destacam a importância da união entre áreas humanas, veterinárias e ambientais. Planos de ação, educação sobre o uso racional de antibióticos e sistemas de vigilância são essenciais.

Dante disso, torna-se necessário investir em alternativas que complementam ou substituem os antibióticos tradicionais, como novos fármacos, nanotecnologia, adjuvantes, terapias com bacteriófagos e compostos naturais. Somente com cooperação global, conscientização e políticas públicas fortes será possível conter o avanço da resistência e garantir a eficácia dos tratamentos futuros.

REFERÊNCIAS

ACHARYA, K. P.; WILSON, R. T. Antimicrobial resistance in Nepal. **Frontiers in Medicine**, v. 6, p. 105–109, 2019. DOI: 10.3389/fmed.2019.00105.

AIRES, C. A. M. et al. **Resistência bacteriana aos antibióticos: o que você deve saber e como prevenir**. Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz/FIOCRUZ, 2017. 15p.

AYUKEKONG, J. A.; NTEMGWA, M.; ATABE, A. N. The threat of antimicrobial resistance in developing countries: causes and control strategies. **Antimicrobial Resistance and Infection Control**, v. 6, n. 1, p. 47–48, 2017. DOI: 10.1186/s13756-017-0208-x.

BARAN, A.; KWIATKOWSKA, A.; POTOCKI, L. **Antibiotics and bacterial resistance—A short story of an endless arms race**. International Journal of Molecular Sciences, v. 24, n. 6, p. 5777, 2023. DOI: 10.3390/ijms24065777. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36982857/>. Acesso em: 25 out. 2025.

BHATTACHARYYA, S. **As bactérias envelhecem?** Resonance, v. 17, n. 4, p. 347–364, 2012. DOI: 10.1007/s12045-012-0037-4.

BISWAS, B. et al. **Erratum: Bacteriophage therapy rescues mice bacteremic from a clinical isolate of vancomycin-resistant Enterococcus faecium**. Infection and Immunity, v. 70, n. 3, p. 1664, 2002. DOI: 10.1128/iai.70.3.1664-1664.2002.

BUSH, N. G.; EVANS-ROBERTS, K.; ANTHONY, M. DNA topoisomerases. **EcoSal Plus**, v. 6, n. 2, p. 1–34, 2015. DOI: 10.1128/ecosalplus.ESP-0010-2014.

CARLET, J. et al. Ready for a world without antibiotics? The Pensières antibiotic resistance call to action. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, v. 1, p. 11–13, 2012. DOI: 10.1186/2047-2994-1-11.

CHO, H.; UEHARA, T.; BERNHARDT, T. G. **Antibióticos beta-lactâmicos induzem um mau funcionamento letal do mecanismo de síntese da parede celular bacteriana**. *Cell*, v. 159, n. 6, p. 1300–1311, 2014. DOI: 10.1016/j.cell.2014.11.017.

CLEMENTS, A. et al. Superlotação e falta de pessoal em sistemas de saúde modernos: principais determinantes na transmissão de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 8, n. 7, p. 427–434, 2008. DOI: 10.1016/S1473-3099(08)70151-8.

DZIDIĆ, S.; ŠUŠKOVIĆ, J.; KOS, B. **Mecanismos de resistência a antibióticos em bactérias: aspectos bioquímicos e genéticos**. *Food Technology and Biotechnology*, v. 46, n. 1, p. 11–21, 2008.

FÀBREGA, A.; MADURGA, S.; GIRALT, E.; VILA, J. **Mecanismo de ação e resistência às quinolonas**. *Microbial Biotechnology*, v. 2, n. 1, p. 40–61, 2009. DOI: 10.1111/j.1751-7915.2008.00063.x.

FERNANDES, R.; AMADOR, P.; PRUDÊNCIO, C. **β-Lactâmicos: estrutura química, modo de ação e mecanismos de resistência**. *Reviews in Medical Microbiology*, v. 24, n. 1, p. 7–17, 2013. DOI: 10.1097/MMR.0b013e3283587727.

FERNANDEZ, B. et al. **Mecanismos de resistência a antibióticos em biofilmes de *Pseudomonas aeruginosa***. *Biofilm*, v. 5, p. 100129, 2023. DOI: 10.1016/j.biofilm.2023.100129.

GARCIA-GRAELLS, C. et al. **Veterinários de gado correm alto risco de adquirir *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina ST398**. *Epidemiology and Infection*, v. 140, n. 3, p. 383–389, 2012. DOI: 10.1017/S0950268811002263.

GUPTA, P. D.; BIRDI, T. J. **Development of botanicals to combat antibiotic resistance**. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine*, v. 8, n. 4, p. 266–275, 2017. DOI: 10.1016/j.jaim.2017.05.004.

GUPTA, R.; GUPTA, N. **Fundamentos da fisiologia bacteriana e metabolismo**. Singapura: Springer, 2021.

HALAWA, E. M. et al. **Ação e resistência aos antibióticos: revisão atualizada dos mecanismos, disseminação, fatores de influência e abordagens alternativas para combater a resistência**. *Frontiers in Pharmacology*, v. 14, p. 1305294, 2024. DOI: 10.3389/fphar.2023.1305294.

HASAN, C. M.; DUTTA, D.; NGUYEN, A. N. T. **Revisitando a resistência aos antibióticos: fundamentos mecanicistas para uma perspectiva evolucionária**. *Antibiotics*, v. 11, n. 1, p. 40, 2021. DOI: 10.3390/antibiotics11010040.

HIRSCH, J.; KLOSTERMEIER, D. **O que torna uma topoisomerase tipo IIA uma**

girase ou um topo IV? Nucleic Acids Research, v. 49, n. 11, p. 6027–6042, 2021. DOI: 10.1093/nar/gkab270.

HUANG, W. et al. **Development of novel nanoantibiotics using an outer membrane vesicle-based drug efflux mechanism.** Journal of Controlled Release, v. 317, p. 1–22, 2019. DOI: 10.1016/j.jconrel.2019.06.001.

KAUR SODHI, K.; SINGH, C. K. **Desenvolvimento recente na remediação sustentável de antibióticos: uma revisão.** Total Environmental Research Themes, v. 3–4, p. 100008, 2022. DOI: 10.1016/j.totert.2022.100008.

KANG, H. K.; PARK, Y. **Antibióticos glicopeptídicos: estrutura e mecanismos de ação.** Journal of Bacteriology and Virology, v. 45, n. 2, p. 67–78, 2015. DOI: 10.4167/jbv.2015.45.2.67.

KESTER, J. C.; FORTUNE, S. M. **Antibiotic resistance and persistence in Mycobacterium tuberculosis.** Microbiology Spectrum, v. 2, n. 5, 2014.

MAMUN, M. M. et al. **Nanoantibiotics: functions and nanoscale properties to combat antibiotic resistance.** Frontiers in Chemistry, v. 9, p. 687660–687723, 2021. DOI: 10.3389/fchem.2021.687660.

MANISHIMWE, R.; NISHIMWE, K.; LONZY, O. **Assessment of antibiotic use in farm animals in Rwanda.** Tropical Animal Health and Production, v. 49, n. 6, p. 1101–1106, 2017. DOI: 10.1007/s11250-017-1290-z.

MELANDER, R. J.; MELANDER, C. **The challenge of overcoming antibiotic resistance: an adjuvant approach?** ACS Infectious Diseases, v. 3, n. 8, p. 559–563, 2017. DOI: 10.1021/acsinfecdis.7b00071.

MICOLI, F. et al. **The role of vaccines in combating antimicrobial resistance.** Nature Reviews Genetics, v. 19, p. 287–302, 2021. DOI: 10.1038/s41576-021-00343-5.

MILLER, R. D. et al. **Computational identification of a systemic antibiotic for Gram-negative bacteria.** Nature Microbiology, v. 7, n. 10, p. 1661–1672, 2022. DOI: 10.1038/s41564-022-01227-4.

MINCEY, B. A.; PARKULO, M. A. **Antibiotic prescribing practices in a teaching clinic: comparison between resident and staff physicians.** Southern Medical Journal, v. 94, n. 4, p. 365–369, 2001. DOI: 10.1097/00007611-200194040-00001.

MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECU). **Atualização sobre uso racional de antimicrobianos e boas práticas de produção** ÁRIA E ABASTECIMENTO (MAPA. Brasília: MAPA, 2022. Disponível em: https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/resistencia-aos-antimicrobianos/publicacoes/Apostila_AtualizaosobreUsoRacionaldeAntimicrobianoseBoasPrticasdeProduo.pdf. Acesso em: 25 out. 2025.

MURRAY, C. J. L. et al. **Carga global da resistência bacteriana aos antimicrobianos em 2019: uma análise sistemática.** The Lancet, v. 399, n. 10325, p. 629–655, 2022. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0.

NAGARAJA, V.; GODBOLE, A. A.; HENDERSON, S. R.; ANTHONY, M. **DNA topoisomerase I e DNA girase como alvos para o tratamento da tuberculose.** Drug Discovery Today, v. 22, n. 3, p. 510–518, 2017. DOI: 10.1016/j.drudis.2016.11.006.

O’NEILL, J. **Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations.** Londres: HM Government; Wellcome Trust, 2016. Disponível em: https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf. Acesso em: 25 out. 2025.

O’NEILL, J. **Two years on: an update on progress against antimicrobial resistance report recommendations.** Journal of Applied Microbiology, 2018. DOI: 10.1111/jam.13933.

OHMAGARI, N. **Bactérias resistentes a antimicrobianos.** Respiration and Circulation, v. 62, n. 3, p. 279–283, 2014.

OGAWA, V. A.; SHAH, C. M.; HUGHES, J. M.; KING, L. J. **Prioritizing a One Health approach in the immediate fight against antimicrobial resistance.** EcoHealth, v. 16, n. 3, p. 410–413, 2019. DOI: 10.1007/s10393-019-01421-1.

OM, C. et al. **“If it’s a broad spectrum, it can shoot better”: inappropriate antibiotic prescribing in Cambodia.** Antimicrobial Resistance and Infection Control, v. 5, n. 1, p. 58–68, 2016. DOI: 10.1186/s13756-016-0159-7.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Lista de patógenos prioritários bacterianos 2024: patógenos bacterianos de importância para a saúde pública para orientar pesquisas, desenvolvimento e estratégias para prevenir e controlar a resistência antimicrobiana.** Genebra: OMS, 2024. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240093461>. Acesso em: 25 out. 2025.

ORDWAY, D. et al. **Concentrações clínicas de tioridazina eliminam Mycobacterium tuberculosis intracelular multirresistente.** Antimicrobial Agents and Chemotherapy, v. 47, n. 3, p. 917–922, 2003. DOI: 10.1128/AAC.47.3.917-922.2003.

PARDO, R.; SATI, H.; GALAS, M. **Abordagem de Saúde Única em ações para enfrentar a resistência antimicrobiana a partir de uma perspectiva latino-americana.** Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública, v. 35, n. 1, p. 103–109, 2018.

PASQUINA-LEMONCHE, L. et al. **A arquitetura da parede celular bacteriana gram-positiva.** Nature, v. 582, n. 7811, p. 294–297, 2020. DOI: 10.1038/s41586-020-2236-6.

PREMLATHA, M. **Resistência microbiana a antibióticos.** Bacteria Adaptation Co-resistance, v. 4, p. 61–80, 2019. DOI: 10.1007/978-981-13-8503-2_4.

- REGITANO, J. B. Comportamento e impacto ambiental de antibióticos usados na agropecuária.** Revista Brasileira de Ciências do Solo, v. 34, n. 5, p. 1234–1245, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbcs/a/dDjDvwX4QkSpBJVdrv6WrkN/?format=html&lang=pt>. Acesso em: 25 out. 2025.
- ROBELAAR, M. et al. Evolution of rifampicin treatment for tuberculosis.** Infection, Genetics and Evolution, v. 74, p. 103937, 2019. DOI: 10.1016/j.meegid.2019.103937.
- ROSINI, R.; NICCHI, S.; PIZZA, M.; RAPPUOLI, R. Vaccines against antimicrobial resistance.** Frontiers in Immunology, v. 11, p. 1048, 2020. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01048.
- SABTU, N.; ENOCH, D. A.; BROWN, N. M. Resistência aos antibióticos: o quê, por quê, onde, quando e como?** British Medical Bulletin, v. 116, n. 1, p. 105–113, 2015. DOI: 10.1093/bmb/ldv041.
- SARKAR, R. et al. Terapia bacteriófaga para combater a resistência aos antibióticos: uma breve revisão.** Pharma Innovation Journal, v. 10, n. 5, p. 389–394, 2021.
- SHREE, P. et al. Biofilmes: compreendendo a estrutura e a contribuição para a resistência bacteriana em antibióticos.** Medical Microecology, v. 16, p. 100084, 2023. DOI: 10.1016/j.medmic.2023.100084.
- SINGH, C. K.; SODHI, K. K. The emerging importance of nanomedicine-based approaches to combat COVID-19 variants of concern.** Frontiers in Nanotechnology, v. 4, p. 1–13, 2023. DOI: 10.3389/fnano.2022.1084033.
- SOARES, S.; SOUSA, J.; PAIS, A.; VITORINO, C. Nanomedicine: principles, properties and regulatory issues.** Frontiers in Chemistry, v. 6, p. 360–415, 2018. DOI: 10.3389/fchem.2018.00360.
- SODHI, K. K. et al. Sequenciamento do genoma completo da cepa MMA de Alcaligenes sp.: insights sobre genes de resistência a antibióticos e metais pesados.** Frontiers in Pharmacology, v. 14, p. 1144561–1144611, 2023. DOI: 10.3389/fphar.2023.1144561.
- STRATEVA, T.; YORDANOV, D. Pseudomonas aeruginosa: um fenômeno de resistência bacteriana.** Journal of Medical Microbiology, v. 58, n. 9, p. 1133–1148, 2009. DOI: 10.1099/jmm.0.009142-0.
- TACCONELLI, E. et al. Diretrizes da ESCMID para o manejo das medidas de controle de infecção para reduzir a transmissão de bactérias gram-negativas multirresistentes em pacientes hospitalizados.** Clinical Microbiology and Infection, v. 20, p. 1–55, 2014. DOI: 10.1111/1469-0691.12427.
- TEBANO, G. et al. Selective reporting of antibiotic susceptibility test results: a promising tool for antibiotic stewardship.** Expert Review of Anti-Infective Therapy, v. 18, n. 3, p. 251–262, 2020. DOI: 10.1080/14787210.2020.1715795.

TENOVER, F. C. **Mecanismos de resistência antimicrobiana em bactérias.** American Journal of Medicine, v. 119, supl. 1, p. S3–S10, 2006. DOI: 10.1016/j.amjmed.2006.03.01.

THAKOLKARAN, N. et al. **Knowledge, attitudes and practice regarding antibiotic prescription among physicians in South Indian teaching hospitals.** Journal of Family Medicine and Primary Care, v. 6, n. 3, p. 526–532, 2017. DOI: 10.4103/2249-4863.222057.

TENSON, T.; LOVMAR, M.; EHRENBERG, M. **O mecanismo de ação de macrolídeos, lincosamidas e estreptogramina B revela a via de saída do peptídeo nascente no ribossomo.** Journal of Molecular Biology, v. 330, n. 5, p. 1005–1014, 2003. DOI: 10.1016/S0022-2836(03)00662-4.

WATANABE, R. et al. **Efficacy of bacteriophage therapy against gut-derived sepsis caused by Pseudomonas aeruginosa in mice.** Antimicrobial Agents and Chemotherapy, v. 51, n. 2, p. 446–452, 2007. DOI: 10.1128/AAC.00635-06.

WEINSTEIN, R. A. **Controlling antimicrobial resistance in hospitals: infection control and use of antibiotics.** Emerging Infectious Diseases, v. 7, n. 2, p. 188–192, 2001. DOI: 10.3201/eid0702.010206.

WERNLI, D.; HARBARTH, S.; LEVRAT, N.; PITTEL, D. **A “United Nations approach” to combat antimicrobial resistance?** BMJ Global Health, v. 7, n. 5, e008181, 2022. DOI: 10.1136/bmjjgh-2021-008181.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Antimicrobial resistance.** Geneva: WHO, 2024. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/antimicrobial-resistance>. Acesso em: 25 out. 2025.

YUAN, Y. et al. **Efficacy of a phage cocktail in controlling phage-resistant Acinetobacter baumannii development.** Virus Research, v. 272, p. 197734, 2019. DOI: 10.1016/j.virusres.2019.197734.

ZHOU, G. et al. **As três linhas bacterianas de defesa contra agentes antimicrobianos.** International Journal of Molecular Sciences, v. 16, n. 9, p. 21711–21733, 2015. DOI: 10.3390/ijms160921711.