

## AGENTES ANTIBIOFILME NO COMBATE ÀS INFECÇÕES PERSISTENTES, UMA REVISÃO NARRATIVA

### ANTIBIOFILM AGENTS IN THE FIGHT AGAINST PERSISTENT INFECTIONS, A NARRATIVE REVIEW

### AGENTES ANTIBIOFILME EN LA LUCHA CONTRA LAS INFECCIONES PERSISTENTES, UNA REVISIÓN NARRATIVA

Lucas dos Santos Sa<sup>1</sup>

**RESUMO:** A formação de biofilmes microbianos constitui um dos principais desafios contemporâneos no manejo de infecções persistentes e associadas à assistência à saúde, estando diretamente relacionada ao aumento da resistência aos antimicrobianos, à recorrência de infecções e às falhas terapêuticas observadas na prática clínica. Biofilmes são comunidades microbianas altamente organizadas, aderidas a superfícies bióticas ou abióticas e envoltas por uma matriz extracelular polimérica complexa, que confere proteção física e funcional contra agentes antimicrobianos e a resposta imune do hospedeiro. Essa organização estrutural favorece a sobrevivência microbiana em ambientes hostis e contribui significativamente para a cronicidade das infecções. Como consequência, tratamentos baseados exclusivamente em antibióticos frequentemente requerem doses elevadas e regimes prolongados, aumentando o risco de toxicidade sistêmica e de seleção de cepas multirresistentes. Diante dessas limitações, diversas estratégias têm sido investigadas com o objetivo de prevenir a formação, promover a dispersão ou possibilitar a erradicação de biofilmes maduros. Esta revisão narrativa discute de forma crítica e integrada os principais agentes utilizados no combate a biofilmes microbianos, incluindo antibióticos convencionais, antissépticos e desinfetantes, agentes quelantes e disruptores da matriz extracelular, compostos naturais, peptídeos antimicrobianos, enzimas degradadoras da matriz e abordagens baseadas em nanotecnologia. São abordados os mecanismos de ação desses agentes, suas vantagens, limitações e o potencial sinérgico quando empregados em terapias combinadas.

1

**Palavras-chave:** Biofilme. Erradicação de biofilme. Resistência antimicrobiana. Agentes antibiofilme. Infecções persistentes.

**ABSTRACT:** The formation of microbial biofilms constitutes one of the major contemporary challenges in the management of persistent and healthcare-associated infections, being directly associated with increased antimicrobial resistance, recurrent infections, and therapeutic failures observed in clinical practice. Biofilms are highly organized microbial communities adhered to biotic or abiotic surfaces and embedded within a complex polymeric extracellular matrix, which provides both physical and functional protection against antimicrobial agents and the host immune response. This structural organization favors microbial survival in hostile environments and significantly contributes to the chronicity of infections. Consequently, treatments based exclusively on antibiotics often require high doses and prolonged regimens, increasing the risk of systemic toxicity and the selection of multidrug-resistant strains. In light of these limitations, several strategies have been investigated with the aim of preventing biofilm formation, promoting biofilm dispersion, or enabling the eradication of mature biofilms. This narrative review critically and integratively discusses the main agents used to combat microbial biofilms, including conventional antibiotics, antiseptics and disinfectants, chelating agents and extracellular matrix disruptors, natural compounds, antimicrobial peptides, matrix-degrading enzymes, and nanotechnology-based approaches. The mechanisms of action of these agents, as well as their advantages, limitations, and synergistic potential when employed in combination therapies, are addressed.

**Keywords:** Biofilm. Biofilm eradication. Antimicrobial resistance. Antibiofilm agents. Persistent infections.

<sup>1</sup>Especialista em Biotecnologia, Faculdade Única.

**RESUMEN:** La formación de biofilms microbianos constituye uno de los principales desafíos contemporáneos en el manejo de infecciones persistentes y asociadas a la atención sanitaria, estando directamente relacionada con el aumento de la resistencia a los antimicrobianos, la recurrencia de infecciones y los fracasos terapéuticos observados en la práctica clínica. Los biofilms son comunidades microbianas altamente organizadas, adheridas a superficies bióticas o abióticas y envueltas en una compleja matriz extracelular polimérica, que proporciona protección física y funcional frente a los agentes antimicrobianos y a la respuesta inmunitaria del huésped. Esta organización estructural favorece la supervivencia microbiana en ambientes hostiles y contribuye significativamente a la cronicidad de las infecciones. Como consecuencia, los tratamientos basados exclusivamente en antibióticos suelen requerir dosis elevadas y regímenes prolongados, lo que incrementa el riesgo de toxicidad sistémica y la selección de cepas multirresistentes. Ante estas limitaciones, se han investigado diversas estrategias con el objetivo de prevenir la formación de biofilms, promover su dispersión o posibilitar la erradicación de biofilms maduros. Esta revisión narrativa discute de manera crítica e integrada los principales agentes utilizados en el combate de los biofilms microbianos, incluyendo antibióticos convencionales, antisépticos y desinfectantes, agentes quelantes y disruptores de la matriz extracelular, compuestos naturales, péptidos antimicrobianos, enzimas degradadoras de la matriz y enfoques basados en nanotecnología. Se abordan los mecanismos de acción de estos agentes, así como sus ventajas, limitaciones y el potencial sinérgico cuando se emplean en terapias combinadas.

**Palabras clave:** Biofilm. Erradicación del biofilm. Resistencia antimicrobiana. Agentes antibiofilm. Infecciones persistentes.

## 1. INTRODUÇÃO

2

A formação de biofilmes microbianos representa um dos fenômenos mais relevantes e desafiadores no contexto das infecções associadas à assistência à saúde e das doenças infecciosas crônicas. Biofilmes são comunidades microbianas altamente organizadas, aderidas a superfícies bióticas ou abióticas, envoltas por uma matriz extracelular polimérica complexa, composta predominantemente por polissacarídeos, proteínas, lipídios e DNA extracelular. Essa organização tridimensional confere aos microrganismos vantagens adaptativas significativas, permitindo-lhes sobreviver em ambientes hostis, resistir à ação de antimicrobianos e evadir a resposta imune do hospedeiro (Zheng *et al.*, 2023).

Estima-se que uma proporção expressiva das infecções bacterianas e fúngicas clinicamente relevantes esteja associada à formação de biofilmes, incluindo infecções relacionadas a dispositivos médicos implantáveis, como cateteres, próteses ortopédicas e válvulas cardíacas, além de infecções crônicas do trato respiratório, urinário, gastrointestinal e feridas de difícil cicatrização. Patógenos como *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* e espécies do gênero *Candida* destacam-se pela elevada

capacidade de formar biofilmes persistentes e clinicamente refratários ao tratamento convencional (Hajiagha, 2023).

A relevância clínica dos biofilmes está diretamente relacionada à sua notável tolerância a antimicrobianos. Diferentemente das células planctônicas, microrganismos organizados em biofilme podem apresentar resistência funcional até mil vezes superior àquela observada em culturas livres. Esse fenômeno não se restringe apenas à resistência genética clássica, mas envolve mecanismos multifatoriais, incluindo a limitação da penetração de fármacos pela matriz extracelular, alterações no microambiente local, como gradientes de pH, oxigênio e nutrientes, além da presença de subpopulações celulares metabolicamente inativas, conhecidas como células persistentes (Wang *et al.*, 2025).

A matriz extracelular do biofilme desempenha papel central na proteção coletiva da comunidade microbiana. Além de atuar como uma barreira física à difusão de antimicrobianos, a matriz pode sequestrar ou inativar moléculas terapêuticas, reduzir a concentração efetiva do fármaco no interior do biofilme e favorecer a retenção de enzimas degradativas. Paralelamente, a heterogeneidade metabólica observada no interior do biofilme resulta em populações celulares com diferentes níveis de atividade metabólica, comprometendo a eficácia de antimicrobianos dependentes da divisão celular ou de processos metabólicos ativos (Bezerra *et al.*, 2022).

3

Outro fator crítico associado à persistência dos biofilmes é a comunicação intercelular mediada por sistemas de quorum sensing. Esses sistemas regulatórios coordenam a expressão gênica em função da densidade celular, controlando processos fundamentais para a formação, maturação e manutenção do biofilme, bem como a expressão de fatores de virulência e mecanismos de resistência. A interferência nesses sistemas tem sido reconhecida como uma estratégia promissora no desenvolvimento de agentes antibiofilme, uma vez que pode comprometer a organização e a estabilidade da comunidade microbiana sem necessariamente exercer pressão seletiva direta (Biagioni *et al.*, 2023).

Do ponto de vista terapêutico, a presença de biofilmes está associada a infecções recorrentes, falhas terapêuticas, aumento do tempo de internação hospitalar, elevação dos custos em saúde e maior morbimortalidade. Em muitos casos, a erradicação completa do biofilme requer intervenções invasivas, como a remoção de dispositivos médicos contaminados ou desbridamento cirúrgico, evidenciando a limitação das abordagens farmacológicas convencionais (Camacho Silvas, 2025).

Nesse cenário, torna-se evidente que o uso exclusivo de antibióticos tradicionais é frequentemente insuficiente para o controle de infecções associadas a biofilmes. Essa limitação

tem impulsionado a busca por agentes e estratégias terapêuticas capazes de atuar especificamente sobre a estrutura e a fisiologia do biofilme, seja prevenindo sua formação, promovendo sua dispersão ou aumentando a suscetibilidade dos microrganismos aos antimicrobianos (Tuon *et al.*, 2022).

Diversas classes de agentes antibiofilme vêm sendo investigadas, incluindo antissépticos, quelantes, enzimas degradadoras da matriz extracelular, peptídeos antimicrobianos, compostos naturais e sistemas nanotecnológicos. Essas abordagens atuam por mecanismos complementares, como a desorganização da matriz, a modulação da comunicação celular, o aumento da permeabilidade do biofilme e a entrega direcionada de fármacos aos microrganismos protegidos pela estrutura biofilmática (Cristaldo *et al.*, 2022).

Particularmente, a integração de estratégias antibiofilme com a nanotecnologia tem se destacado como uma abordagem inovadora e altamente promissora. Nanossistemas permitem maior penetração na matriz extracelular, liberação controlada de agentes terapêuticos e funcionalização da superfície para direcionamento específico, ampliando significativamente a eficácia no combate a biofilmes maduros e persistentes (Chastre *et al.*, 2022).

Diante da crescente prevalência de infecções associadas a biofilmes e do avanço contínuo da resistência antimicrobiana, torna-se imperativo o desenvolvimento e a consolidação de novas estratégias terapêuticas baseadas em evidências científicas robustas. Assim, esta revisão narrativa tem como objetivo discutir de forma crítica e integrada os principais agentes utilizados na erradicação de biofilmes microbianos, abordando seus mecanismos de ação, vantagens, limitações e perspectivas futuras, com ênfase em abordagens inovadoras capazes de superar os desafios impostos por essas estruturas altamente resistentes.

## 2. METODOLOGIA

O presente estudo consiste em uma revisão narrativa da literatura, conduzida com o objetivo de sintetizar, analisar criticamente e integrar o conhecimento científico disponível acerca dos principais agentes utilizados na erradicação de biofilmes microbianos. A escolha do formato de revisão narrativa justifica-se pela ampla diversidade de abordagens, classes de agentes e mecanismos de ação envolvidos no combate a biofilmes, bem como pela necessidade de uma análise contextualizada e interpretativa, que permita discutir avanços, limitações e perspectivas futuras de forma abrangente.

A busca bibliográfica foi realizada em bases de dados científicas amplamente reconhecidas, incluindo Google acadêmico, SciELO, PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of

Science e ScienceDirect, por serem fontes relevantes de literatura nas áreas de microbiologia, farmacologia, biotecnologia e nanomedicina. Adicionalmente, foram consultados artigos de revisão, diretrizes internacionais e referências cruzadas de estudos relevantes, a fim de ampliar a cobertura temática e garantir a inclusão de trabalhos de impacto.

Os descritores e palavras-chave foram definidos com base em termos controlados e não controlados, combinados por operadores booleanos, incluindo, entre outros: biofilm, biofilm eradication, antibiofilm agents, antimicrobial resistance, persistent infections, quorum sensing, extracellular polymeric matrix, antimicrobial peptides, nanotechnology e nanoparticles. As estratégias de busca foram adaptadas conforme as especificidades de cada base de dados, visando maximizar a sensibilidade e a relevância dos resultados obtidos.

Foram considerados para inclusão artigos originais e revisões publicadas em periódicos revisados por pares, preferencialmente nos últimos 5 anos. Estudos experimentais *in vitro*, ensaios pré-clínicos e clínicos, bem como revisões de alto impacto, foram incluídos desde que abordassem diretamente estratégias de prevenção, dispersão ou erradicação de biofilmes microbianos.

Os critérios de exclusão compreenderam trabalhos com dados insuficientes, artigos duplicados, resumos de congressos sem texto completo disponível, publicações fora do escopo temático e estudos cujo foco principal não estivesse relacionado à dinâmica dos biofilmes ou às estratégias antibiofilme. Artigos em idiomas diferentes do português, inglês e espanhol foram considerados apenas quando apresentavam relevância científica excepcional.

5

A seleção dos estudos foi realizada por meio de leitura inicial dos títulos e resumos, seguida da leitura integral dos textos considerados elegíveis. As informações extraídas incluíram o tipo de agente antibiofilme avaliado, o microrganismo ou modelo experimental utilizado, os principais mecanismos de ação descritos, as vantagens e limitações relatadas, bem como evidências de sinergismo com outras estratégias terapêuticas.

A análise dos dados foi conduzida de forma qualitativa e descritiva, priorizando a comparação crítica entre as diferentes classes de agentes antibiofilme, seus mecanismos de ação e seu potencial translacional. Os resultados foram organizados em categorias temáticas, contemplando antibióticos convencionais, agentes químicos, compostos naturais, peptídeos antimicrobianos, enzimas degradadoras da matriz, nanotecnologia e abordagens físicas, permitindo uma visão integrada do estado da arte.

Por se tratar de uma revisão narrativa baseada exclusivamente em dados previamente publicados, não foi necessária a submissão do estudo a comitês de ética em pesquisa envolvendo

seres humanos ou animais. A metodologia adotada buscou assegurar rigor científico, reprodutibilidade conceitual e clareza na apresentação das evidências, contribuindo para uma compreensão abrangente e atualizada das estratégias disponíveis para a erradicação de biofilmes microbianos.

### 3. DESENVOLVIMENTO

#### 3.1 Antibióticos Convencionais e Suas Limitações no Contexto do Biofilme

Os antibióticos convencionais permanecem como a principal linha terapêutica no tratamento das infecções bacterianas; contudo, sua eficácia frente a microrganismos organizados em biofilmes é profundamente limitada. Diferentes classes de antibióticos, incluindo  $\beta$ -lactâmicos, aminoglicosídeos, fluoroquinolonas, macrolídeos e glicopeptídeos, demonstram redução expressiva de atividade quando comparadas às mesmas drogas testadas contra células planctônicas (Colouna *et al.*, 2023).

A matriz extracelular polimérica atua como uma barreira dinâmica, capaz de retardar ou impedir a difusão de antimicrobianos. Polissacarídeos aniônicos, proteínas estruturais e DNA extracelular podem interagir eletrostaticamente com os fármacos, reduzindo sua biodisponibilidade local. Além disso, enzimas inativadoras, como  $\beta$ -lactamases, podem se

6

concentrar no interior do biofilme, promovendo degradação local do antibiótico antes que este atinja as células-alvo (Dalmolin *et al.*, 2022).

Outro aspecto fundamental é a heterogeneidade fisiológica das células no biofilme. Gradientes metabólicos criam nichos onde microrganismos apresentam crescimento lento ou estado quiescente, tornando-os intrinsecamente menos suscetíveis a antibióticos dependentes da divisão celular. As chamadas células persistentes desempenham papel central nesse processo, sobrevivendo a tratamentos prolongados e favorecendo a recidiva da infecção após a suspensão da terapia (Da Silva *et al.*, 2025).

Do ponto de vista clínico, essas limitações se traduzem em tratamentos prolongados, uso de doses elevadas, maior toxicidade sistêmica e aumento do risco de seleção de cepas multirresistentes, reforçando a inadequação do uso isolado de antibióticos convencionais no contexto de biofilmes (Da Luz Ferreira *et al.*, 2025).

### **3.2 Agentes Químicos Utilizados na Erradicação de Biofilmes**

#### **3.2.1 Antissépticos e Desinfetantes**

Antissépticos e desinfetantes desempenham papel relevante como agentes antibiofilme, sobretudo em ambientes hospitalares, odontológicos e em aplicações tópicas. Substâncias como clorexidina, hipoclorito de sódio, peróxido de hidrogênio, iodóforos e compostos fenólicos demonstram capacidade de reduzir a carga microbiana e a biomassa do biofilme. Esses agentes atuam por mecanismos amplos e inespecíficos, incluindo oxidação de componentes celulares, desnaturação de proteínas e desorganização de membranas. Apesar da eficácia inicial, a aplicação prolongada pode favorecer adaptação microbiana e citotoxicidade tecidual, limitando seu uso contínuo. Além disso, sua baixa seletividade impede a distinção entre microrganismos patogênicos e microbiota comensal (Da Silva Costa *et al.*, 2023).

#### **3.3 Quelantes e Agentes Disruptores da Matriz Extracelular**

Quelantes metálicos, como EDTA, citrato e ácido nitrilotriacético, têm sido amplamente estudados como agentes adjuvantes na erradicação de biofilmes. Íons divalentes, especialmente cálcio e magnésio, são essenciais para a coesão estrutural da matriz extracelular e para a adesão celular às superfícies. A remoção desses íons compromete a estabilidade do biofilme, favorecendo sua desagregação e aumentando significativamente a penetração de antibióticos. Estudos demonstram que a combinação de quelantes com antimicrobianos resulta em efeitos sinérgicos, reduzindo a concentração necessária do antibiótico e aumentando a taxa de erradicação do biofilme (De Albuquerque *et al.*, 2022).

#### **3.4 Compostos Naturais com Atividade Antibiofilme**

Compostos naturais têm emergido como fontes promissoras de agentes antibiofilme devido à sua diversidade estrutural e múltiplos alvos moleculares. Metabólitos secundários de plantas, fungos e bactérias apresentam capacidade de interferir em diferentes etapas do ciclo de vida do biofilme, desde a adesão inicial até a dispersão (De Oliveira *et al.*, 2022).

Terpenos, fenóis, flavonoides e alcaloides demonstram atividade antibiofilme por mecanismos como alteração da permeabilidade da membrana, inibição de sistemas de quorum sensing e modulação da expressão gênica relacionada à virulência. Compostos como eugenol, carvacrol, timol, curcumina e resveratrol têm sido amplamente investigados, apresentando resultados promissores contra biofilmes bacterianos e fúngicos. Entretanto, limitações



farmacocinéticas, como baixa solubilidade, instabilidade e rápida metabolização, restringem sua aplicação clínica direta, estimulando o desenvolvimento de sistemas de liberação avançados e formulações nanoestruturadas (De Melo Santana *et al.*, 2022).

### **3.5 Peptídeos Antimicrobianos e Enzimas com Atividade Antibiofilme**

#### **3.5.1 Peptídeos Antimicrobianos**

Peptídeos antimicrobianos (PAMs) constituem uma das estratégias mais promissoras no combate a biofilmes devido à sua ação rápida, amplo espectro e menor propensão ao desenvolvimento de resistência. Esses peptídeos atuam principalmente por interações eletrostáticas com a membrana microbiana, promovendo sua desestabilização e lise celular (Tamma *et al.*, 2022).

No contexto dos biofilmes, PAMs apresentam vantagem adicional ao eliminar células persistentes e penetrar profundamente na matriz extracelular. Além disso, alguns peptídeos demonstram capacidade de modular a resposta imune do hospedeiro, contribuindo para a resolução da infecção. Desafios como custo de produção, estabilidade proteolítica e possível toxicidade ainda limitam sua aplicação clínica ampla, embora estratégias de modificação estrutural e encapsulamento estejam sendo desenvolvidas (De Sousa *et al.*, 2022).

#### **3.6 Enzimas Degradoras da Matriz Extracelular**

Enzimas antibiofilme representam uma abordagem altamente específica e eficaz. DNases, proteases, dispersina B e polissacaridases atuam degradando componentes-chave da matriz extracelular, promovendo a dispersão do biofilme e expondo as células a agentes antimicrobianos. Essas enzimas não apresentam atividade bactericida direta, mas potencializam significativamente a ação de antibióticos quando utilizadas em combinação, reduzindo doses e tempo de tratamento (De Souza *et al.*, 2023).

#### **3.7 Nanotecnologia Aplicada à Erradicação de Biofilmes**

A nanotecnologia representa um dos avanços mais disruptivos no combate a biofilmes microbianos. Nanopartículas poliméricas, lipídicas, metálicas e híbridas oferecem vantagens como maior área superficial, penetração eficiente na matriz extracelular e liberação controlada de agentes terapêuticos. Nanopartículas metálicas, como prata, ouro e óxido de zinco, apresentam atividade antibiofilme intrínseca associada à geração de espécies reativas de



oxigênio, liberação de íons metálicos e dano oxidativo às células microbianas. Paralelamente, nanossistemas podem ser funcionalizados com antibióticos, enzimas ou compostos naturais, resultando em plataformas multifuncionais altamente eficazes. A integração de nanotecnologia com sistemas estímulo-responsivos e terapias combinadas representa uma estratégia promissora para superar a resistência associada a biofilmes maduros (De Souza *et al.*, 2025).

### 3.8 Abordagens Físicas e Terapias Alternativas

Abordagens físicas têm sido exploradas como estratégias complementares no controle de biofilmes. Técnicas como ultrassom, terapia fotodinâmica, campos elétricos e magnéticos demonstram capacidade de desorganizar a matriz extracelular e aumentar a suscetibilidade microbiana. A terapia fotodinâmica, por exemplo, baseia-se na ativação de fotossensibilizadores por luz, resultando na geração localizada de espécies reativas de oxigênio. Essa abordagem é particularmente eficaz contra biofilmes superficiais e quando combinada com nanossistemas (De Pinho *et al.*, 2024).

### 3.9 Desafios Atuais e Perspectivas Futuras

Apesar dos avanços significativos, a erradicação completa de biofilmes permanece um desafio clínico complexo. A variabilidade entre espécies, a heterogeneidade estrutural e a limitação de modelos experimentais dificultam a translação clínica das estratégias antibiofilme. Perspectivas futuras incluem o desenvolvimento de terapias combinadas personalizadas, uso de inteligência artificial para otimização terapêutica, integração com nanotecnologia avançada e harmonização de diretrizes regulatórias para acelerar a aplicação clínica (Harding *et al.*, 2023).

## 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A erradicação de biofilmes microbianos exige uma abordagem multifacetada que vá além do uso exclusivo de antibióticos convencionais. Agentes químicos, compostos naturais, peptídeos antimicrobianos, enzimas, nanotecnologia e terapias físicas oferecem mecanismos complementares capazes de superar as barreiras impostas pela estrutura biofilmática. A integração racional dessas estratégias representa o caminho mais promissor para o desenvolvimento de terapias eficazes, seguras e sustentáveis no combate às infecções persistentes associadas a biofilmes, consolidando um novo paradigma na terapêutica antimicrobiana.

## REFERÊNCIAS

- BEZERRA, Raquel Vieira et al. Avaliação da atividade antibacteriana do monoterpene (r)-(+)-citronelal contra cepas de *Pseudomonas aeruginosa*. *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas*, v. 51, n. 2, p. 691-702, 2022.
- BIAGIONI, M. C. et al. Identificação de Enterobactérias e Resistência Antimicrobiana em Maritacas (*Psittacara leucophthalmus*) de Vida Livre. *Ars Veterinaria*, v. 39, n. 4, p. 105-109, 2023.
- CAMACHO SILVAS, Luis Arturo. Resistencia bacteriana, una crisis actual. *Revista Española de salud pública*, v. 97, p. e202302013, 2025.
- CHASTRE, Jean et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of gremubamab (MEDI3902), an anti-*Pseudomonas aeruginosa* bispecific human monoclonal antibody, in *P. aeruginosa*-colonised, mechanically ventilated intensive care unit patients: a randomised controlled trial. *Critical care*, v. 26, n. 1, p. 355, 2022.
- COLOUNA, Amanda Alves Teodoro et al. O uso indiscriminado de antibióticos na resistência bacteriana infantil. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, v. 9, n. 9, p. 3686-3695, 2023.
- CRISTALDO, Yasmim Cabral; IRMÃO, Mariana Ojeda Souza; MATUO, Renata. O uso indiscriminado de antibióticos e sua relação com a resistência bacteriana. *Tópicos especiais em ciências da saúde: teoria, métodos e práticas*, v. 5, n. 1, p. 117-128, 2022.
- DALMOLIN, Jaqueline et al. Mecanismos de expressão de resistência aos antibióticos e saúde pública. *Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR*, v. 26, n. 3, 2022.
- DA SILVA, Patriky Pereira et al. Atividade antibiofilme dos óleos essenciais de *Melaleuca alternifolia* e *Mentha piperita* frente *Aeromonas* spp. isoladas do peixe amazônico *Tambaqui* (*Colossoma macropomum*). *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. 25, n. 5, p. e20117-e20117, 2025.
- DA LUZ FERREIRA, Diógenes et al. Controle de qualidade e avaliação da atividade antimicrobiana in vitro de amostras comerciais do óleo essencial de *Mentha piperita* L. sobre *E. coli*. *Revista RG News*, v. 8, p. 2, 2022.
- DA SILVA COSTA, Ester et al. Fitopatometria da murcha bacteriana em gerações de tomateiro. *Diversitas Journal*, v. 8, n. 4, p. 3147-3158, 2023.
- DE ALBUQUERQUE, Alessandra Vieira et al. Estratégias associadas a prevenção da resistência de antimicrobianos no âmbito hospitalar: Revisão sistemática. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 7, p. e23811729990-e23811729990, 2022.
- DE MELO SANTANA, Hortência Biatriz; DE SOUZA MONTEIRO, Andréa. Comparação do mecanismo de heterorresistência em *Serratia marcescens* por time kill curve frente ao meropeném. *RBAC*, v. 54, n. 1, p. 50-54, 2022.

DE OLIVEIRA, Anselmo Gomes; SILVEIRA, Damaris. Resistência microbiana a antibióticos: um desafio global de difícil resolução. *Infarma-Ciências Farmacêuticas*, v. 34, n. 3, p. 199-201, 2022.

DE SOUSA, Aline et al. Géis, extratos naturais e nanopartículas de Ag para ação bactericida Gels, natural extracts and Ag nanoparticles for bactericidal action. *Brazilian Journal of Development*, v. 8, n. 1, p. 7989-8001, 2022.

DE SOUZA, Regivaldo Silva et al. Baixa concentração de trans-resveratrol inibe o crescimento e formação de biofilme de *Staphylococcus aureus* UFPEDA 02. *Brazilian Applied Science Review*, v. 7, n. 2, p. 416-428, 2023.

DE SOUZA, Marcos; CORTEZ, Lumena Cristina; MANCA, Ricardo. Resistência microbiana na perspectiva da saúde pública e ambiental. *Revista Interciência e Sociedade*, v. 10, n. extra, 2025.

DE PINHO, Lucimary Leite et al. Uso indiscriminado de antibióticos e o risco de resistência bacteriana: revisão de literatura. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 6, n. 1, p. 438-452, 2024.

GAMBOA, Yoel López et al. Resistencia microbiana a los antibióticos: um problema de salud creciente. *Revista Científica Hallazgos*21, v. 7, n. 1, p. 103-114, 2022.

GHSSEIN, Ghassan; EZZEDDINE, Zeinab. A review of *Pseudomonas aeruginosa* metallophores: Pyoverdine, pyochelin and pseudopaline. *Biology*, v. 11, n. 12, p. 1711, 2022.

HARDING, Christopher John et al. An anti-biofilm cyclic peptide targets a secreted aminopeptidase from *P. aeruginosa*. *Nature Chemical Biology*, v. 19, n. 9, p. 1158-1166, 2023.

HAJIAGHA, Mahdyeh Neghabi; KAFIL, Hossein Samadi. Efflux pumps and microbial biofilm formation. *Infection, Genetics and Evolution*, v. 112, p. 105459, 2023.

TUON, Felipe Francisco et al. Pathogenesis of the *Pseudomonas aeruginosa* biofilm: a review. *Pathogens*, v. 11, n. 3, p. 300, 2022.

TAMMA, Pranita D. et al. Infectious Diseases Society of America 2022 guidance on the treatment of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing Enterobacterales (ESBL-E), carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with difficult-to-treat resistance (DTR-P. aeruginosa). *Clinical Infectious Diseases*, v. 75, n. 2, p. 187-212, 2022.

WANG, Dali et al. Virulence factors in biofilm formation and therapeutic strategies for *Staphylococcus aureus*: A review. *Animals and Zoonoses*, v. 1, n. 2, p. 188-202, 2025.

ZHENG, Zhijie et al. Interaction between microplastic biofilm formation and antibiotics: effect of microplastic biofilm and its driving mechanisms on antibiotic resistance gene. *Journal of hazardous materials*, v. 459, p. 132099, 2023.