

## EXPLORAÇÃO DE ALVOS NA MEMBRANA BACTERIANA PARA O DESENVOLVIMENTO DE NOVAS TERAPIAS ANTIMICROBIANAS

## EXPLORATION OF TARGETS IN THE BACTERIAL MEMBRANE FOR THE DEVELOPMENT OF NEW ANTIMICROBIAL THERAPIES

## EXPLORACIÓN DE BLANCOS EN LA MEMBRANA BACTERIANA PARA EL DESARROLLO DE NUEVAS TERAPIAS ANTIMICROBIANAS

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

**RESUMO:** A crescente disseminação da resistência antimicrobiana representa uma das maiores ameaças à saúde pública global, comprometendo a eficácia de antibióticos tradicionalmente utilizados no tratamento de infecções bacterianas. Grande parte dos mecanismos de resistência descritos está associada a alterações em alvos intracelulares específicos, inativação enzimática de fármacos ou redução da concentração intracelular por efluxo ativo. Nesse contexto, a membrana bacteriana emerge como um alvo terapêutico altamente promissor, uma vez que desempenha papel essencial na viabilidade celular, na manutenção da homeostase e na interação com o meio externo. Fármacos que atuam diretamente na membrana apresentam, em geral, mecanismos de ação multifatoriais e pouco específicos, o que reduz significativamente a probabilidade de desenvolvimento de resistência bacteriana. Esta revisão narrativa tem como objetivo discutir a importância da descoberta e do desenvolvimento de agentes antimicrobianos que atuam na membrana bacteriana, abordando aspectos estruturais da membrana, mecanismos de ação, exemplos de compostos naturais e sintéticos, vantagens terapêuticas, desafios e perspectivas futuras no combate à resistência antimicrobiana.

**Palavras-chave:** Resistência antimicrobiana. Membrana bacteriana. Antimicrobianos. Novos alvos terapêuticos. Integridade de membrana.

**ABSTRACT:** The increasing dissemination of antimicrobial resistance represents one of the greatest threats to global public health, compromising the effectiveness of antibiotics traditionally used in the treatment of bacterial infections. A large proportion of the resistance mechanisms described is associated with alterations in specific intracellular targets, enzymatic inactivation of drugs, or reduction of intracellular drug concentration through active efflux. In this context, the bacterial membrane emerges as a highly promising therapeutic target, as it plays an essential role in cell viability, maintenance of homeostasis, and interaction with the external environment. Drugs that act directly on the membrane generally exhibit multifactorial and non-specific mechanisms of action, which significantly reduces the likelihood of bacterial resistance development. This narrative review aims to discuss the importance of the discovery and development of antimicrobial agents that target the bacterial membrane, addressing membrane structural aspects, mechanisms of action, examples of natural and synthetic compounds, therapeutic advantages, challenges, and future perspectives in combating antimicrobial resistance.

**Keywords:** Antimicrobial resistance. Bacterial membrane. Antimicrobials. Novel therapeutic targets. Membrane integrity.

<sup>1</sup>Licenciado em Ciências Biológicas pela Universidade Regional do Cariri-URCA.

**RESUMEN:** La creciente diseminación de la resistencia antimicrobiana representa una de las mayores amenazas para la salud pública mundial, comprometiendo la eficacia de los antibióticos tradicionalmente utilizados en el tratamiento de infecciones bacterianas. Una gran parte de los mecanismos de resistencia descritos se asocia con alteraciones en blancos intracelulares específicos, la inactivación enzimática de fármacos o la reducción de la concentración intracelular mediante eflujo activo. En este contexto, la membrana bacteriana surge como un blanco terapéutico altamente prometedor, ya que desempeña un papel esencial en la viabilidad celular, el mantenimiento de la homeostasis y la interacción con el medio externo. Los fármacos que actúan directamente sobre la membrana presentan, en general, mecanismos de acción multifactoriales y poco específicos, lo que reduce significativamente la probabilidad de desarrollo de resistencia bacteriana. Esta revisión narrativa tiene como objetivo discutir la importancia del descubrimiento y desarrollo de agentes antimicrobianos que actúan sobre la membrana bacteriana, abordando aspectos estructurales de la membrana, mecanismos de acción, ejemplos de compuestos naturales y sintéticos, ventajas terapéuticas, desafíos y perspectivas futuras en el combate a la resistencia antimicrobiana.

**Palabras clave:** Resistencia antimicrobiana. Membrana bacteriana. Antimicrobianos. Nuevos blancos terapéuticos. Integridad de la membrana.

## I. INTRODUÇÃO

A resistência antimicrobiana tem se intensificado de forma alarmante nas últimas décadas, sendo reconhecida pela Organização Mundial da Saúde como uma das maiores ameaças à saúde pública global. A emergência e disseminação de bactérias multirresistentes comprometem significativamente a eficácia de antibióticos tradicionalmente utilizados, dificultando o tratamento de infecções comuns e aumentando as taxas de morbimortalidade, o tempo de internação hospitalar e os custos associados aos sistemas de saúde (Abrantes *et al.*, 2022).

Esse cenário é agravado pelo uso indiscriminado e muitas vezes inadequado de agentes antimicrobianos, tanto na prática clínica quanto na agropecuária, além da limitada introdução de novas classes de antibióticos no mercado farmacêutico. Nas últimas décadas, a inovação na área de antimicrobianos tem sido marcada majoritariamente por modificações estruturais de fármacos já existentes, enquanto a descoberta de novas classes com mecanismos de ação inéditos permanece escassa. Como consequência, observa-se uma corrida evolutiva na qual a capacidade adaptativa das bactérias frequentemente supera a velocidade de desenvolvimento de novas terapias (Ghssein *et al.*, 2022).

Tradicionalmente, a maioria dos antibióticos disponíveis atua sobre alvos moleculares bem definidos e altamente específicos, como a síntese da parede celular, a replicação do DNA, a transcrição do RNA ou a síntese proteica. Embora esses alvos tenham sido historicamente bem-sucedidos, sua elevada especificidade favorece o surgimento de resistência por meio de

mutações pontuais, aquisição horizontal de genes de resistência, produção de enzimas inativadoras e ativação de sistemas de efluxo. Esses mecanismos permitem que as bactérias neutralizem ou evitem a ação do fármaco sem comprometer de forma substancial sua viabilidade celular (Almeida *et al.*, 2023).

Além disso, muitos antibióticos convencionais apresentam eficácia limitada contra bactérias organizadas em biofilmes, estruturas altamente complexas e tolerantes aos antimicrobianos, frequentemente associadas a infecções crônicas e recorrentes. Nessas condições, a baixa penetração dos fármacos e o metabolismo reduzido das células bacterianas contribuem para a persistência da infecção e para a seleção de fenótipos resistentes (Batista *et al.*, 2024).

Diante desse contexto, a identificação de novos alvos terapêuticos torna-se uma estratégia essencial para o enfrentamento da crise global da resistência antimicrobiana. Entre as alternativas emergentes, a membrana bacteriana destaca-se como um alvo particularmente promissor. Trata-se de uma estrutura essencial, altamente conservada e multifuncional, responsável não apenas pela delimitação física da célula, mas também pela manutenção da homeostase, geração de energia, transporte de nutrientes, comunicação celular e ancoragem de proteínas vitais (Bezerra *et al.*, 2022).

3

---

Nesse sentido, o interesse científico e tecnológico por produtos naturais, moléculas sintéticas e estratégias combinatórias que atuem sobre a membrana bacteriana tem crescido de forma expressiva. Esses agentes não apenas demonstram atividade direta contra bactérias multirresistentes, mas também podem atuar como adjuvantes, restaurando ou potencializando a atividade de antibióticos convencionais por meio do aumento da permeabilidade celular (Cristaldo *et al.*, 2022).

Assim, compreender a importância da membrana bacteriana como alvo terapêutico e os fundamentos que explicam a menor probabilidade de desenvolvimento de resistência associada a esse mecanismo de ação é fundamental para orientar futuras estratégias de pesquisa e desenvolvimento de novos antimicrobianos. Diante disso, está revisão narrativa tem como objetivo discutir de forma crítica e integrada os aspectos estruturais da membrana bacteriana, os principais agentes que atuam sobre esse alvo, suas vantagens terapêuticas, limitações e perspectivas futuras no combate à resistência antimicrobiana.

## 2. METODOLOGIA

O presente estudo consiste em uma revisão narrativa e integrativa da literatura científica, com o objetivo de analisar criticamente a importância de alvos localizados na membrana bacteriana no desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos. A abordagem narrativa foi escolhida por permitir uma análise ampla e contextualizada dos avanços conceituais, experimentais e tecnológicos relacionados à exploração da membrana bacteriana como alvo terapêutico, sem restrição a um único delineamento experimental.

A busca bibliográfica foi realizada em bases de dados internacionais e nacionais amplamente reconhecidas na área biomédica, incluindo Google acadêmico, PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science e ScienceDirect. Adicionalmente, foram consultadas bases complementares, com o intuito de identificar estudos relevantes não indexados nas bases principais, bem como artigos clássicos e revisões de referência. A estratégia de busca empregou combinações de descritores em inglês e português, utilizando operadores booleanos, tais como: bacterial membrane, membrane targets, antimicrobial development, antibiotic resistance, cell envelope, outer membrane, efflux pumps, membrane permeability e novel antimicrobials.

Foram incluídos artigos originais, revisões sistemáticas e narrativas, estudos experimentais *in vitro*, além de trabalhos que abordassem aspectos estruturais, funcionais e bioquímicos da membrana bacteriana, nos idiomas português, inglês e espanhol publicados preferencialmente nos últimos 5 anos. Estudos clássicos de relevância histórica também foram considerados quando fundamentais para a compreensão dos mecanismos de ação e da evolução dos alvos de membrana. Foram excluídos trabalhos duplicados, artigos com informações insuficientes ou que não apresentassem relação direta com o tema proposto, bem como publicações sem revisão por pares.

A seleção dos estudos foi realizada em etapas, iniciando-se pela leitura dos títulos e resumos, seguida da análise integral dos textos considerados pertinentes. Os dados extraídos incluíram informações sobre os principais componentes da membrana bacteriana (lipopolissacarídeos, fosfolipídios, proteínas de membrana, bombas de efluxo e sistemas de transporte), mecanismos de resistência associados à integridade e permeabilidade da membrana, estratégias terapêuticas voltadas à sua desestabilização e exemplos de classes de antimicrobianos ou compostos em desenvolvimento que atuam nesses alvos.

A síntese dos dados foi conduzida de forma qualitativa e crítica, buscando integrar evidências experimentais, avanços tecnológicos e perspectivas clínicas. Os resultados foram organizados de maneira temática, permitindo a discussão comparativa entre diferentes estratégias de direcionamento da membrana bacteriana, suas vantagens frente aos alvos intracelulares tradicionais e os desafios associados à toxicidade, seletividade e emergência de resistência. Por fim, os achados foram interpretados à luz das tendências atuais no desenvolvimento de novos antimicrobianos, visando identificar lacunas de conhecimento e oportunidades para futuras pesquisas.

### 3. DESENVOLVIMENTO

#### 3.1 Estrutura e Funções da Membrana Bacteriana

A membrana bacteriana é uma estrutura altamente dinâmica e essencial para a sobrevivência celular, composta predominantemente por uma bicamada fosfolipídica associada a proteínas integrais e periféricas. Essa organização confere à célula bacteriana não apenas uma barreira física, mas também uma plataforma funcional responsável por processos vitais, como transporte seletivo de íons e nutrientes, geração de energia metabólica e comunicação com o meio externo (Caldas *et al.*, 2022).

5

Em bactérias Gram-positivas, a membrana citoplasmática encontra-se envolvida por uma espessa camada de peptidoglicano, que confere rigidez estrutural e proteção mecânica. Já nas bactérias Gram-negativas, a presença adicional de uma membrana externa, rica em lipopolissacarídeos, adiciona um nível extra de complexidade e contribui para a resistência intrínseca a diversos agentes antimicrobianos. Essa membrana externa atua como uma barreira seletiva, dificultando a entrada de compostos hidrofóbicos e de alto peso molecular (Chastre *et al.*, 2022).

A composição lipídica da membrana bacteriana, caracterizada pela predominância de fosfolipídios aniônicos, resulta em uma superfície carregada negativamente, o que a diferencia significativamente das membranas eucarióticas. Essa diferença é explorada por diversos agentes antimicrobianos, especialmente aqueles de natureza catiônica, que apresentam afinidade eletrostática pela superfície bacteriana. Além disso, a membrana bacteriana está intimamente envolvida na manutenção do potencial eletroquímico, essencial para a síntese de ATP, transporte ativo e sinalização celular. A perda desse potencial, decorrente de danos à integridade

da membrana, resulta em colapso energético e morte celular rápida, o que reforça sua relevância como alvo terapêutico (Colouna *et al.*, 2023).

### 3.2 Antimicrobianos que atuam na Membrana Bacteriana

Diversos agentes antimicrobianos exercem sua atividade primariamente por meio da interação direta com a membrana bacteriana, promovendo alterações estruturais e funcionais incompatíveis com a sobrevivência celular. Esses compostos podem ser de origem natural, sintética ou semissintética, e apresentam mecanismos de ação variados, frequentemente multifatoriais (Dalmolin *et al.*, 2022).

Os peptídeos antimicrobianos constituem uma das classes mais estudadas nesse contexto. De modo geral, apresentam carga positiva e caráter anfipático, permitindo sua inserção na bicamada lipídica bacteriana. Dependendo da estrutura e concentração, esses peptídeos podem formar poros transmembrana, desorganizar a bicamada ou induzir lise celular (Da Silva *et al.*, 2025).

Além dos peptídeos, lipopeptídeos, como a daptomicina, representam exemplos clínicos relevantes de antimicrobianos membranoativos. Esses compostos atuam promovendo a despolarização da membrana citoplasmática, levando à interrupção de processos metabólicos essenciais. Outros agentes, como compostos fenólicos, terpenos e alcaloides, especialmente de origem natural, também apresentam atividade associada à perturbação da integridade da membrana. Importante destacar que muitos desses agentes não dependem de alvos moleculares específicos, mas sim de propriedades físico-químicas globais da membrana, o que contribui para sua eficácia frente a cepas resistentes a antibióticos convencionais (Da Luz Ferreira *et al.*, 2022).

---

6

### 3.3 Baixa Probabilidade de Desenvolvimento de Resistência

Uma das principais vantagens associadas aos antimicrobianos que atuam na membrana bacteriana é a reduzida probabilidade de desenvolvimento de resistência. Diferentemente de antibióticos que inibem enzimas ou vias metabólicas específicas, os agentes membranoativos afetam uma estrutura essencial e multifuncional, cuja modificação compromete diretamente a viabilidade celular (Da Silva Costa *et al.*, 2023).

Alterações significativas na composição lipídica ou na organização estrutural da membrana geralmente acarretam elevados custos fisiológicos, reduzindo a aptidão bacteriana. Embora alguns mecanismos adaptativos possam surgir, como modificações na carga superficial ou aumento da espessura da parede celular, essas estratégias são limitadas e frequentemente

insuficientes para neutralizar completamente a ação de compostos membranoativos. Além disso, a natureza multifatorial do mecanismo de ação desses agentes dificulta a seleção de mutações únicas capazes de conferir resistência efetiva. Estudos experimentais demonstram que a exposição prolongada a agentes membranoativos raramente resulta em aumentos expressivos da concentração inibitória mínima, reforçando seu potencial terapêutico a longo prazo (De Albuquerque *et al.*, 2022).

Diferentemente de alvos intracelulares específicos, a membrana bacteriana não pode ser facilmente modificada sem que ocorram prejuízos severos à viabilidade celular. Alterações extensas em sua composição lipídica, organização estrutural ou potencial eletroquímico geralmente acarretam elevado custo fisiológico, reduzindo a capacidade adaptativa da bactéria. Dessa forma, agentes antimicrobianos que atuam diretamente na membrana tendem a apresentar menor probabilidade de seleção de cepas resistentes (Camacho Silvas, 2025).

Outro aspecto relevante é que muitos compostos membranoativos apresentam mecanismos de ação rápidos e multifatoriais, envolvendo desorganização da bicamada lipídica, formação de poros, despolarização da membrana, aumento da permeabilidade e indução de estresse celular generalizado. Essa multiplicidade de efeitos dificulta a adaptação bacteriana por meio de um único mecanismo de resistência, contrastando com a dinâmica observada para antibióticos de alvo único (Biagioni *et al.*, 2023).

Adicionalmente, a composição da membrana bacteriana difere significativamente das membranas de células eucarióticas, especialmente no que se refere à carga superficial e à presença de lipídios específicos, o que possibilita o desenvolvimento de agentes seletivos com menor toxicidade para o hospedeiro. Essa característica é particularmente explorada por peptídeos antimicrobianos e diversos compostos de origem natural (Tuon *et al.*, 2022).

### 3.4 Compostos que atuam nas Membranas Bacterianas

Compostos que atuam nas membranas bacterianas apresentam, de modo geral, características estruturais específicas que lhes permitem interagir de forma eficiente com a bicamada lipídica, levando à desorganização da membrana, aumento de permeabilidade, dissipação do potencial de membrana e, em muitos casos, à morte celular. Uma das principais características desses agentes é a anfipaticidade, ou seja, a presença de domínios hidrofóbicos e hidrofílicos na mesma molécula. Essa propriedade possibilita a inserção do composto na matriz lipídica da membrana, ao mesmo tempo em que permite interações com as cabeças polares dos fosfolipídios (Mitchison-Field *et al.*, 2023).

Outra característica relevante é a carga elétrica, predominantemente positiva. As membranas bacterianas, especialmente de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, apresentam carga superficial negativa devido à presença de fosfolipídios aniónicos, ácidos teicoicos (em Gram-positivas) e lipopolissacarídeos (em Gram-negativas). Compostos catiônicos, como peptídeos antimicrobianos e certas pequenas moléculas sintéticas, são atraídos eletrostaticamente por essas superfícies, o que favorece a adsorção inicial e a posterior inserção na membrana (Behrens *et al.*, 2021).

Do ponto de vista estrutural, muitos desses compostos possuem cadeias alifáticas longas ou anéis aromáticos hidrofóbicos, que contribuem para a interação com a região apolar da bicamada lipídica. A extensão e flexibilidade dessas cadeias influenciam diretamente a profundidade de inserção e o grau de perturbação da membrana. Em alguns casos, estruturas rígidas, como sistemas aromáticos planos, permitem a desorganização local da bicamada ao interferir no empacotamento dos lipídios (Pitt *et al.*, 2015).

Peptídeos antimicrobianos representam uma classe clássica de agentes que atuam na membrana, apresentando estruturas secundárias bem definidas, como  $\alpha$ -hélices anfipáticas ou folhas  $\beta$  estabilizadas por pontes dissulfeto. Essas conformações facilitam a formação de poros transientes ou estáveis na membrana, por mecanismos como o modelo do barril (“barrel-stave”), do carpete ou do poro toroidal. Pequenas moléculas não peptídicas, por sua vez, podem atuar promovendo a desestabilização geral da bicamada, sem a formação de poros bem definidos, levando ao vazamento de íons e metabólitos essenciais (Fuerst-Wilmes, 2022).

Além disso, a seletividade desses compostos para membranas bacterianas, em detrimento de membranas eucarióticas, está frequentemente associada à diferença na composição lipídica. Membranas bacterianas são ricas em fosfatidilglicerol e cardiolipina, enquanto membranas eucarióticas contêm majoritariamente fosfatidilcolina e esteróis, como o colesterol, que conferem maior rigidez. Compostos desenhados para explorar essas diferenças estruturais tendem a apresentar maior atividade antimicrobiana e menor citotoxicidade (Sangiorgio *et al.*, 2024).

Por fim, modificações químicas sutis, como a introdução de grupos carregados, heteroátomos ou variações no comprimento da cadeia hidrofóbica, podem modular significativamente a atividade desses agentes. Assim, a compreensão das relações estrutura-atividade é fundamental para o desenvolvimento racional de novos compostos que atuem nas membranas bacterianas, especialmente no contexto da resistência antimicrobiana (Yao *et al.*, 2021).

### 3.5 Aplicações no Combate a Bactérias Multirresistentes

Os antimicrobianos membranoativos têm demonstrado elevada eficácia contra bactérias multirresistentes, incluindo cepas resistentes a múltiplas classes de antibióticos. Sua ação rápida e independente de alvos intracelulares específicos permite superar mecanismos clássicos de resistência, como inativação enzimática e efluxo ativo (De Oliveira *et al.*, 2022).

Esses agentes também apresentam potencial significativo no combate a bactérias organizadas em biofilmes. Ao desorganizar a membrana celular e aumentar a permeabilidade, os compostos membranoativos podem facilitar a penetração de antibióticos convencionais, promovendo efeitos sinérgicos e restaurando a sensibilidade bacteriana. Essa abordagem combinatória tem sido amplamente explorada como estratégia para prolongar a vida útil de antibióticos existentes e reduzir a necessidade de doses elevadas (De Melo Santana *et al.*, 2022).

### 3.6 Desafios e Limitações

Apesar das vantagens terapêuticas, o desenvolvimento de antimicrobianos que atuam na membrana bacteriana enfrenta desafios importantes. A principal limitação está relacionada à seletividade, uma vez que a interação com membranas pode, em alguns casos, afetar também células do hospedeiro. Assim, o desenho racional desses compostos exige otimização cuidadosa de propriedades como carga, hidrofobicidade e tamanho molecular, de modo a maximizar a seletividade bacteriana e minimizar efeitos citotóxicos. Outros desafios incluem estabilidade em fluidos biológicos, potencial imunogenicidade, custo de produção e escalonamento industrial. A avaliação rigorosa da segurança e eficácia desses agentes é fundamental para viabilizar sua translação clínica (Tamma *et al.*, 2022).

9

### 3.7 Perspectivas Futuras

As perspectivas futuras para os antimicrobianos membranoativos são promissoras e estão intimamente ligadas ao avanço do conhecimento sobre a biologia da membrana bacteriana. Ferramentas computacionais, técnicas avançadas de imagem e abordagens ômicas têm contribuído para a identificação de novos alvos e para o desenho racional de compostos mais seletivos. Além disso, a integração com sistemas de liberação controlada, nanotecnologia e estratégias combinatórias tende a ampliar o potencial terapêutico desses agentes, reduzindo toxicidade e aumentando a eficácia clínica (De Sousa *et al.*, 2022).

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A exploração da membrana bacteriana como alvo terapêutico representa uma estratégia altamente relevante no enfrentamento da resistência antimicrobiana. Por se tratar de uma estrutura essencial, multifuncional e pouco suscetível a modificações adaptativas, a membrana oferece uma vantagem estratégica no desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos. Embora desafios relacionados à seletividade e segurança ainda persistam, os avanços científicos e tecnológicos têm permitido o desenvolvimento de compostos cada vez mais eficazes e seguros. Assim, os antimicrobianos que atuam na membrana bacteriana consolidam-se como uma alternativa promissora e estratégica para o futuro da terapêutica antimicrobiana. Diversos compostos antimicrobianos exercem sua atividade primariamente por meio de interações com a membrana bacteriana. Entre eles destacam-se peptídeos antimicrobianos, lipopeptídeos, detergentes catiônicos, compostos fenólicos e determinados antibióticos clássicos.

Os peptídeos antimicrobianos, por exemplo, apresentam carga positiva e afinidade por membranas bacterianas carregadas negativamente, promovendo a formação de poros, desorganização da bicamada lipídica ou colapso do potencial de membrana. De forma semelhante, lipopeptídeos como a daptomicina atuam causando despolarização da membrana e inibição de processos vitais. Além de compostos sintéticos, inúmeros produtos naturais, como óleos essenciais, alcaloides e flavonoides, demonstram atividade antimicrobiana associada à perturbação da membrana, reforçando o potencial desse alvo no desenvolvimento de novas terapias.

10

#### REFERÊNCIAS

- ABRANTES, Jaime Antonio; DA ROCHA NOGUEIRA, Joseli Maria. Biofilme e células persisters: da persistência à resistência microbiana. RBAC, v. 54, n. 3, p. 228-234, 2022.
- ALMEIDA, Wesley Natam Martins et al. Impactos da utilização de antimicrobianos na resistência antimicrobiana: uma revisão de literatura com abordagem da saúde única. Revista Universitária Brasileira, v. 1, n. 2, 2023.
- BATISTA, Paulo Henrique Mariano et al. Implicações da resistência antimicrobiana na prática clínica. International Journal of Health Management Review, v. 10, n. 1, p. e356-e356, 2024.
- BEZERRA, Raquel Vieira et al. Avaliação da atividade antibacteriana do monoterpeno (r)-(+) -citronelal contra cepas de *Pseudomonas aeruginosa*. Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas, v. 51, n. 2, p. 691-702, 2022.

BEHRENS, Felix et al. Bacterial membrane vesicles in pneumonia: from mediators of virulence to innovative vaccine candidates. *International journal of molecular sciences*, v. 22, n. 8, p. 3858, 2021.

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.

CALDAS, Alison Freire; DE OLIVEIRA, Carlos Silva; DA SILVA, Diego Pereira. Resistência bacteriana decorrente do uso indiscriminado de antibióticos. *Scire Salutis*, v. 12, n. 1, p. 1-7, 2022.

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 heteroresistência 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.

FUERST-WILMES, Miriam; SAHL, Hans-Georg. Determination of bacterial membrane impairment by antimicrobial agents. In: *Antibiotics: Methods and Protocols*. New York, NY: Springer US, 2022. p. 271-281.

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

MITCHISON-FIELD, Lorna MY; BELIN, Brittany J. Bacterial lipid biophysics and membrane organization. *Current opinion in microbiology*, v. 74, p. 102315, 2023.

PITT, Norman et al. Bacterial membrane vesicles restore gut anaerobiosis. *npj Biofilms and Microbiomes*, v. 11, n. 1, p. 48, 2025.

SANGIORGIO, Giuseppe et al. Interactions of Gram-positive bacterial membrane vesicles and hosts: updates and future directions. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, n. 5, p. 2904, 2024.

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. 12

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

YAO, Dianbo et al. MUC<sub>2</sub> and related bacterial factors: Therapeutic targets for ulcerative colitis. *EBioMedicine*, v. 74, 2021.