

## MUTAÇÕES BACTERIANAS E RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA: MECANISMOS GENÉTICOS E IMPLICAÇÕES EM SAÚDE PÚBLICA

### BACTERIAL MUTATIONS AND ANTIMICROBIAL RESISTANCE: GENETIC MECHANISMS AND PUBLIC HEALTH IMPLICATIONS

### MUTACIONES BACTERIANAS Y RESISTENCIA ANTIMICROBIANA: MECANISMOS GENÉTICOS E IMPLICACIONES EN SALUD PÚBLICA

Joaquim Cassiano dos Santos Neto<sup>1</sup>  
Caio Fernando Martins Ferreira<sup>2</sup>

**RESUMO:** Este estudo analisa os mecanismos genéticos associados às mutações bacterianas e suas implicações na resistência antimicrobiana (RAM), um grave desafio para a saúde pública global. Por meio de uma revisão de literatura fundamentada em patógenos de alta vigilância epidemiológica, como *Escherichia coli*, *Salmonella enterica*, *Shigella* spp. e *Campylobacter* spp., examinaram-se as bases moleculares que conferem evasão aos principais antibióticos bactericidas e bacteriostáticos. Os resultados demonstram que a pressão seletiva exercida pelo uso indiscriminado e por concentrações subinibitórias de fármacos acelera de forma crítica a fixação de mutações cromossômicas vantajosas e a expressão de fenótipos mutadores. Além dos severos impactos clínicos, epidemiológicos e socioeconômicos, que resultam no aumento expressivo da morbimortalidade global, o trabalho destaca a urgência de respostas integradas. Conclui-se que o avanço evolutivo da RAM exige a consolidação de programas multidisciplinares de gerenciamento de antimicrobianos (stewardship), o fortalecimento de medidas institucionais de controle de infecções e o fomento a alternativas terapêuticas inovadoras, como a fagoterapia, essenciais para mitigar a perda de eficácia da antibioticoterapia convencional e salvaguardar os sistemas de saúde.

**Palavras-chave:** Resistência Antimicrobiana. Mutações Bacterianas. Saúde Pública.

**ABSTRACT:** This study analyzes the genetic mechanisms associated with bacterial mutations and their implications for antimicrobial resistance (AMR), a critical challenge for global public health. Through a literature review focused on high-surveillance epidemiological pathogens, including *Escherichia coli*, *Salmonella enterica*, *Shigella* spp., and *Campylobacter* spp., the molecular bases enabling evasion of major bactericidal and bacteriostatic antibiotics were examined. The findings demonstrate that selective pressure exerted by the indiscriminate use of drugs and subinhibitory concentrations critically accelerates the fixation of advantageous chromosomal mutations and the expression of mutator phenotypes. Beyond the severe clinical, epidemiological, and socioeconomic impacts resulting in a significant increase in global morbidity and mortality, this work highlights the urgency of coordinated responses. It concludes that the evolutionary advance of AMR requires the consolidation of multidisciplinary antimicrobial stewardship programs, the strengthening of institutional infection control measures, and the promotion of innovative therapeutic alternatives, such as phage therapy. These strategies are essential to mitigate the loss of efficacy in conventional antibiotic therapy and to safeguard healthcare systems.

**Keywords:** Antimicrobial Resistance. Bacterial Mutations. Public Health.

<sup>1</sup>Bacharelando no Curso de Graduação em Farmácia pela Universidade Potiguar (UnP).

<sup>2</sup>Farmacêutico. Especialista em Farmácia Clínica e Prescrição Farmacêutica. Professor-Orientador do Curso de Graduação em Farmácia pela Universidade Potiguar (UnP).

**RESUMEN:** Este estudio analiza los mecanismos genéticos asociados a las mutaciones bacterianas y sus implicaciones en la resistencia antimicrobiana (RAM), un desafío crítico para la salud pública global. Mediante una revisión de la literatura enfocada en patógenos de alta vigilancia epidemiológica, como *Escherichia coli*, *Salmonella enterica*, *Shigella spp.* y *Campylobacter spp.*, se examinaron las bases moleculares que permiten la evasión a los principales antibióticos bactericidas y bacteriostáticos. Los resultados demuestran que la presión selectiva ejercida por el uso indiscriminado y por concentraciones subinhibitorias de fármacos acelera de forma crítica la fijación de mutaciones cromosómicas ventajosas y la expresión de fenotipos mutadores. Además de los graves impactos clínicos, epidemiológicos y socioeconómicos, que resultan en un aumento significativo de la morbimortalidad mundial, este trabajo destaca la urgencia de respuestas integradas. Se concluye que el avance evolutivo de la RAM exige la consolidación de programas multidisciplinarios de gestión de antimicrobianos (stewardship), el fortalecimiento de las medidas institucionales de control de infecciones y el fomento de alternativas terapéuticas innovadoras, como la fagoterapia, esenciales para mitigar la pérdida de eficacia de la antibioterapia convencional.

**Palabras clave:** Resistencia Antimicrobiana. Mutaciones Bacterianas. Salud Pública.

## 1 INTRODUÇÃO

As infecções bacterianas representam um dos principais desafios contemporâneos para a saúde pública mundial, especialmente devido ao aumento progressivo da resistência aos antimicrobianos (RAM). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a resistência bacteriana constitui atualmente uma ameaça global à saúde, afetando nações em todos os continentes e comprometendo significativamente a eficácia terapêutica dos antibióticos disponíveis. Em 2019, estimou-se que a RAM foi diretamente responsável por aproximadamente 1,27 milhão de mortes em todo o mundo, além de contribuir para cerca de 4,95 milhões de óbitos no mesmo período (Murray *et al.*, 2022). Esse cenário evidencia a gravidade do problema e reforça a necessidade premente do desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas capazes de conter a disseminação de microrganismos resistentes.

A resistência bacteriana está associada, primordialmente, ao uso irracional e excessivo de antibióticos, o que favorece processos seletivos que permitem a sobrevivência e a proliferação de cepas mutantes. Entretanto, além da utilização inadequada desses medicamentos, outros fatores macroambientais também contribuíram para a intensificação do problema nos últimos anos. Um exemplo significativo foi a pandemia da COVID-19, período marcado pelo aumento expressivo da prescrição e do consumo de antibióticos, muitas vezes sem comprovação científica de eficácia. Em estudo epidemiológico conduzido por Rose *et al.* (2021), observou-se que 77,3% dos pacientes hospitalizados com COVID-19 nos Estados Unidos receberam antibioticoterapia durante o internamento. No cenário brasileiro, o incentivo governamental ao uso precoce de azitromicina e outros medicamentos sem eficácia comprovada exacerbou o

consumo desses fármacos, acelerando o desenvolvimento de microrganismos resistentes através de pressão seletiva subinibitória.

Diante desse panorama, torna-se essencial a busca por alternativas terapêuticas emergentes capazes de auxiliar no combate às infecções bacterianas refratárias. Entre as estratégias promissoras, destaca-se a terapia com bacteriófagos, também denominada fagoterapia. Os bacteriófagos são vírus que infectam especificamente procariontes, promovendo a lise celular e reduzindo a densidade populacional bacteriana. Esses vírus encontram-se amplamente distribuídos em diversos ecossistemas e apresentam elevada especificidade em relação aos seus hospedeiros (Silva *et al.*, 2024). Tal característica tem despertado interesse crescente na comunidade científica, principalmente devido ao potencial dos fagos em substituir ou complementar a antibioticoterapia convencional, mitigando os impactos das mutações cromossômicas de resistência.

Subsequentemente, a RAM emerge como um problema de grande relevância científica e clínica, cuja resolução exige uma compreensão aprofundada dos mecanismos genéticos envolvidos. Assim, o estudo detalhado das mutações bacterianas torna-se fundamental para elucidar os processos evolutivos que levam à perda da eficácia dos antimicrobianos, bem como para subsidiar o delineamento de novas frentes farmacológicas e de protocolos rígidos.

3

O objetivo geral deste trabalho consiste em analisar os mecanismos genéticos envolvidos nas mutações bacterianas e sua contribuição direta para o desenvolvimento e a consolidação da resistência antimicrobiana. A partir dessa premissa, busca-se compreender como as alterações no genoma bacteriano operam sob a perspectiva evolutiva, servindo de base para o mapeamento do escape terapêutico face aos principais fármacos disponíveis na clínica médica.

Para a consecução desse propósito, definiram-se objetivos específicos que perpassam, inicialmente, pela caracterização dos principais tipos de mutações bacterianas associadas à resistência e pela descrição detalhada dos mecanismos moleculares envolvidos nesse processo de evasão celular. Subsequentemente, o estudo propõe-se a correlacionar o uso inadequado de agentes antimicrobianos com a pressão seletiva e a consequente proliferação de cepas resistentes no ambiente assistencial e comunitário. Por fim, a pesquisa visa identificar as estratégias contemporâneas de controle e prevenção da resistência bacteriana, culminando em uma análise crítica dos impactos clínicos, epidemiológicos e socioeconômicos gerados por esse fenômeno na saúde pública global.

## 2 MÉTODOS

A metodologia desta revisão integrativa da literatura foi delineada por meio de uma abordagem teórica e de caráter descritivo-analítico, estruturada de forma sistemática para garantir a transparência e a replicabilidade do levantamento de dados dos últimos 10 anos (2016 a 2026). O processo operacional foi iniciado com a formulação da pergunta condutora, baseada na estratégia PICO, que buscou identificar quais são os principais mecanismos genéticos envolvidos nas mutações de bactérias de alta vigilância epidemiológica e de que maneira o uso inadequado de antibióticos influencia a seleção dessas cepas e os impactos gerados na saúde pública. A partir dessa definição, realizou-se um levantamento bibliográfico digitalizado e minucioso em bases de dados de alta relevância científica para as ciências da saúde e biológicas, compreendendo o PubMed/MEDLINE, o ScienceDirect e o SciELO, além de consultas manuais complementares voltadas à captação de relatórios técnicos e diretrizes epidemiológicas oficiais emitidas pela Organização Mundial da Saúde.

A estratégia de busca nas plataformas digitais baseou-se no cruzamento de descritores controlados selecionados a partir dos vocabulários de Descritores em Ciências da Saúde e do Medical Subject Headings, combinados de forma lógica por meio dos operadores booleanos AND e OR. Foram estruturadas chaves de busca específicas no idioma português, englobando os termos mutação bacteriana, resistência a antibióticos e saúde pública, bem como termos direcionados aos patógenos alvo, incluindo *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella* e *Campylobacter*. Em complemento, chaves na língua inglesa foram aplicadas utilizando os termos bacterial mutation, antimicrobial resistance, public health, bactericidal e bacteriostatic, otimizando a captação de publicações internacionais indexadas de alto impacto.

Para a seleção dos estudos que comporiam o corpus da revisão, foram estabelecidos critérios rígidos de elegibilidade e exclusão de modo a manter o elevado rigor acadêmico do trabalho. Os critérios de inclusão selecionaram artigos originais de pesquisa experimental e observacional, além de revisões sistemáticas e integrativas publicadas em periódicos revisados por pares, manuais de órgãos de saúde global e produções nos idiomas português, inglês e espanhol que abordassem diretamente os aspectos moleculares da resistência e os impactos socioeconômicos da pressão seletiva subinibitória. Em contrapartida, excluíram-se do escopo desta pesquisa os editoriais, as cartas ao editor, os resumos de anais de congressos, as monografias não indexadas, os trabalhos em duplicidade nas bases de dados e os estudos focados estritamente na medicina veterinária ou agropecuária sem correlação direta com a cadeia de transmissão e a saúde pública humana.

A etapa final do processo consistiu no gerenciamento, na extração de dados e na síntese qualitativa dos achados obtidos na literatura. Todos os títulos e resumos foram triados previamente para constatar sua estrita aderência ao tema e, após essa triagem, as obras pré-selecionadas foram recuperadas na íntegra para uma leitura analítica profunda. As informações pertinentes foram organizadas em uma matriz de análise contendo o mapeamento de autoria, o ano de publicação, o microrganismo estudado, os determinantes genéticos de mutação descritos e as repercussões clínicas e institucionais observadas. A compilação e a discussão desses dados foram articuladas textualmente de forma integrada ao longo do desenvolvimento do trabalho, confrontando as diferentes evidências científicas para dar sustentação conceitual e empírica às conclusões propostas.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1 Mapeamento Epidemiológico dos Principais Patógenos-Alvo

Bactérias patogênicas como *Escherichia coli*, *Shigella spp.*, *Campylobacter spp.* e *Salmonella spp.* compõem a lista de maior vigilância epidemiológica global, sendo responsáveis por espectros clínicos que variam de gastroenterites leves a quadros sistêmicos graves. No hospedeiro, esses microrganismos impactam negativamente o estado nutricional e provocam alterações severas na mucosa intestinal, culminando na redução da capacidade de absorção de nutrientes (Gonzalez; Encinas, 2025). O entendimento das especificidades biológicas de cada um desses agentes é imperativo para correlacionar suas capacidades de mutação com o escape terapêutico.

##### 3.1.1 *Escherichia coli*

A *Escherichia coli*, pertencente à família *Enterobacteriaceae*, é uma bactéria comensal integrante da microbiota intestinal de humanos e de outros animais homeotérmicos, sendo classicamente utilizada como indicador de contaminação fecal ambiental. Entretanto, cepas específicas comportam-se como patógenos oportunistas ou estritos, estando associadas a infecções do trato urinário (ITU), infecções gastrointestinais, infecções nosocomiais, sepse, bacteremia e meningite neonatal. Conquanto os microrganismos Gram-positivos tenham demonstrado uma tendência de crescimento como agentes etiológicos de sepse grave devido à maior frequência de procedimentos invasivos nos serviços de saúde, a *E. coli* permanece como uma das principais causas de infecções sistêmicas severas na atualidade (Restrepo-Álvarez *et al.*, 2019).

Existem oito categorias patogênicas de *Escherichia coli* (denominadas *E. coli* diarreio gênicas) capazes de causar infecções intestinais. Elas diferenciam-se pelo repertório de fatores de virulência, como adesinas fimbriais e afimbriais, toxinas e mecanismos de invasão celular. Entre essas categorias destacam-se a *E. coli* Enteropatogênica (EPEC), Enterotoxigênica (ETEC), Enteroinvasiva (EIEC), produtora de toxina Shiga (STEC), Enteroagregativa (EAEC), difusamente aderente (DAEC), aderente-invasiva (AIEC) e enteroagregativa produtora de toxina Shiga (STEAEC) (Silva *et al.*, 2024).

A avaliação da RAM em isolados ambientais de *E. coli* atua como um biomarcador para monitorar a disseminação de determinantes genéticos de resistência no meio ambiente. Nesse contexto, embora o tratamento de efluentes reduza significativamente a carga bacteriana total lançada em corpos d'água, as estações de tratamento de esgoto podem, paradoxalmente, atuar como hot spots para a disseminação de genes de resistência. Isso ocorre porque esses ambientes reúnem altas densidades bacterianas sob pressões seletivas residuais, criando condições propícias para a transferência horizontal de genes (conjugação, transdução e transformação) e seleção de mutantes (Guerrero *et al.*, 2023).

### 3.1.2 *Salmonella enterica*

A *Salmonella enterica* é um bacilo Gram-negativo, anaeróbio facultativo, com dimensões que variam entre 1 e 2  $\mu\text{m}$ . Integrante da família Enterobacteriaceae, esta espécie destaca-se como um dos principais agentes de surtos de enfermidades transmitidas por alimentos (ETA). A maioria de seus sorotipos apresenta motilidade mediada por flagelos peritríquios, com exceção marcante dos sorotipos Gallinarum e Pullorum. Do ponto de vista metabólico, o microrganismo fermenta glicose, mas não expressa a capacidade de fermentar lactose ou sacarose em condições habituais. Não obstante, cepas mutantes ou recombinantes podem adquirir a capacidade de fermentar a lactose por meio da incorporação de plasmídeos metabólicos (Carneiro; Costa, 2020).

O nicho ecológico primordial da *Salmonella* é o trato gastrointestinal de homeotérmicos, ocorrendo a contaminação ambiental via dejeções. A infecção humana se estabelece predominantemente pela ingestão de matrizes alimentares de origem animal contaminadas e mal cozidas, como ovos, carne de aves e embutidos, além de água, solo e vegetais expostos a efluentes sem tratamento. A manifestação clínica aguda das salmoneloses não tifoídicas envolve dores abdominais espasmódicas, diarreia (por vezes muco-sanguinolenta), febre alta, calafrios, emese e astenia. Quadros persistentes podem evoluir para sequelas imunomediadas

crônicas, como a artrite reativa e a síndrome de Reiter. Em termos epidemiológicos, estima-se que a dose infectante padrão para desencadear a patologia gire em torno de  $10^4$  células bacterianas viáveis (Carneiro; Costa, 2020).

Os determinantes de virulência da *Salmonella* estão majoritariamente agrupados em regiões cromossômicas denominadas Ilhas de Patogenicidade de *Salmonella* (SPI), as quais codificam Sistemas de Secreção do Tipo III (T<sub>3</sub>SS). Esse aparato molecular injeta proteínas efetoras diretamente no citoplasma do enterócito, desarranjando o citoesqueleto da célula hospedeira através do mecanismo de *ruffling* da membrana celular, forçando a internalização do patógeno. O gene *invA*, localizado na SPI-I, desempenha papel mandatório nesse processo de invasão de células epiteliais e macrófagos. Uma vez internalizada, a bactéria reside no interior de vacúolos contendo *Salmonella* (SCVs), onde resiste aos mecanismos microbicidas intracelulares, desencadeando o influxo massivo de polimorfonucleares e o processo diarreico decorrente da inflamação (Carneiro; Costa, 2020).

### 3.1.3 *Shigella* spp.

O gênero *Shigella* foi identificado como o agente etiológico da disenteria bacilar em 1897 pelo cientista Kiyoshi Shiga, que o caracterizou como um bacilo Gram-negativo, anaeróbio facultativo, não esporulante e imóvel. Difere metabolicamente de outros membros da família Enterobacteriaceae por clivar a dextrose sem a produção de gás, apresentar resultado negativo para a produção de indol e ser incapaz de acidificar o manitol. Trata-se de um patógeno altamente especializado e restrito a primatas superiores, o que delimita sua cadeia epidemiológica de transmissão (Mattock; Blocker, 2017).

O gênero é estruturado em quatro espécies distribuídas em sorogrupos específicos com base nas propriedades imunológicas do antígeno O do lipopolissacarídeo (LPS) e características bioquímicas: *Shigella dysenteriae* (Sorogrupo A, 15 sorotipos), *Shigella flexneri* (Sorogrupo B, 19 sorotipos), *Shigella boydii* (Sorogrupo C, 20 sorotipos) e *Shigella sonnei* (Sorogrupo D, 1 sorotipo). A prevalência dessas espécies reflete o nível de desenvolvimento socioeconômico das regiões geográficas: *S. dysenteriae* está associada a epidemias letais em nações de extrema vulnerabilidade social; *S. flexneri* prevalece em países em desenvolvimento; *S. boydii* exibe um padrão de restrição endêmica ao subcontinente indiano; ao passo que *S. sonnei* é a espécie predominante em nações desenvolvidas ou em transição econômica (Mattock; Blocker, 2017).

A shigelose apresenta transmissão clássica via fecal-oral, caracterizando-se por uma dose infectante extremamente baixa (10 a 100 organismos são suficientes para iniciar a colonização

devido à sua alta resistência ao suco gástrico). Após um período de incubação de 1 a 4 dias, instala-se um quadro agudo de destruição focal do epitélio colônico. A invasão bacteriana induz uma resposta inflamatória severa e irregular, resultando em ulcerações mucosas, febre, cólicas severas e fezes disentéricas com sangue, muco e pus. Entre as complicações sistêmicas, destaca-se a Síndrome Hemolítico-Urémica (SHU), que acomete de 2% a 7% dos pacientes infectados por *S. dysenteriae* tipo 1, mediada pela translocação sistêmica da toxina Shiga (Stx), a qual causa lesão endotelial microvascular renal (Mattock; Blocker, 2017).

### 3.1.4 *Campylobacter* spp.

O gênero *Campylobacter*, constituído por bacilos Gram-negativos espiralados ou curvos (em formato de “asa de gaivota”), compreende patógenos zoonóticos de distribuição cosmopolita. Segundo dados oficiais da OMS, figura como o principal agente bacteriano causal de gastroenterites em países desenvolvidos e ocupa posições de destaque na América Latina. O gênero engloba atualmente 25 espécies descritas, figurando a *Campylobacter jejuni* como a principal espécie de relevância médica humana, seguida pela *Campylobacter coli* (Mardones; López, 2017).

A *C. jejuni* é uma espécie termotolerante (crescimento ótimo a 42°C) que possui como principal reservatório o trato intestinal de aves de corte comerciais, visto que a temperatura corporal desses animais favorece sua multiplicação. A infecção humana ocorre via ingestão de carne de frango crua ou mal cozida, leite não pasteurizado ou água contaminada. Embora a literatura aponte uma dose infectante média de  $10^4$  células para o estabelecimento da doença, cepas hipervirulentas exigem inóculos reduzidos, próximos a 500 células viáveis. O quadro clínico, frequentemente autolimitado, cursa com diarreia líquida ou disentérica, febre e dores abdominais intensas que simulam apendicite aguda (Mardones; López, 2017).

A principal problemática em saúde pública associada às espécies de *Campylobacter* reside no uso disseminado de promotores de crescimento e profiláticos antimicrobianos na agropecuária intensiva. Esta prática selecionou mutações pontuais estáveis no gene *gyrA* (resistência a fluoroquinolonas) e no operon do rRNA 23S (resistência a macrolídeos). A transmissão dessas cepas mutantes através da cadeia alimentar reduz drasticamente as opções terapêuticas nos raros casos de infecção sistêmica que necessitam de intervenção clínica (Mardones; López, 2017).

## 3.2 Classificação Mecanística e Alvos Farmacológicos dos Antibióticos

Os agentes antimicrobianos compreendem compostos químicos naturais, sintéticos ou semissintéticos estruturados para atuar de forma seletiva sobre estruturas ou vias metabólicas exclusivas das bactérias. Didaticamente, dividem-se em dois grandes grupos em função do desfecho celular gerado: bacteriostáticos (Tabela 1) e bactericidas (Tabela 2). Os bacteriostáticos atuam inibindo transitoriamente a replicação ou o crescimento populacional sem induzir a lise imediata, dependendo da atividade complementar do sistema imune do hospedeiro para a eliminação do patógeno. Em contrapartida, os bactericidas provocam danos irreversíveis que levam à morte celular rápida (Hasan *et al.*, 2021).

As tabelas a seguir detalham de forma sistemática as ações moleculares e os principais mecanismos de resistência emergentes decorrentes de mutações ou aquisição gênica:

Tabela 1 – Ação e mecanismos comuns de resistência dos principais antibióticos bacteriostáticos

Classe / Fármaco	Modo de Ação Molecular	Mecanismo de Resistência Associado
Tetraciclínas	Inibição reversível da subunidade ribossômica 30S, bloqueando o acesso do aminoacil-tRNA ao sítio A.	Expressão de bombas de efluxo ativo (ex.: tetA) e proteínas de proteção ribossômica (tetM).
Macrolídeos	Ligação reversível à subunidade 50S (rRNA 23S), impedindo a etapa de translocação peptídica.	Modificação do alvo por metilação do rRNA 23S (genes erm) e efluxo ativo.
Sulfonamidas	Inibição competitiva da enzima diidropteroato sintase (DHPS), bloqueando a síntese de folato.	Mutações cromossômicas na DHPS ou aquisição horizontal de genes sul resistentes.
Streptograminas	Inibição da subunidade 50S, bloqueando a elongação e provocando a liberação de peptídeos incompletos.	Inativação enzimática por acetiltransferases (Streptogramina A) e genes vat, vgb ou ermB (Streptogramina B).
Oxazolidinonas	Ligação ao sítio A da subunidade 50S, impedindo a formação do complexo de iniciação 70S.	Mutações pontuais no gene do rRNA 23S e disseminação do gene plasmidial de efluxo optrA.
Lincosamidas	Inibição da subunidade ribossômica 50S, impedindo a formação das ligações peptídicas.	Modificação conformacional do sítio alvo, efluxo e inativação enzimática do fármaco.
Trimetoprima	Ligação e bloqueio do sítio ativo da enzima diidrofolato redutase (DHFR) bacteriana.	Hiperprodução cromossômica de DHFR mutada ou aquisição de genes mutantes dfr substitutivos.

**Fonte:** Adaptado de Hasan, Dutta e Nguyen (2022).

Tabela 2 – Ação e mecanismos comuns de resistência dos principais antibióticos bactericidas

Classe / Fármaco	Modo de Ação Molecular	Mecanismo de Resistência Associado
Penicilinas	Inibição competitiva das transpeptidases (PBPs), impedindo a reticulação do peptidoglicano.	Beta-lactamase codificada por blaZ, PBP2a alterado codificado por mecA, beta-lactamases de espectro estendido (ESBLs), beta-lactamase AmpC (blaAmpC).
Cefalosporinas	Ligação às PBPs celulares, acarretando o enfraquecimento e lise da parede celular.	AmpC beta-lactamase (blaAmpC), ESBLs (blaCTX-M).
Carbapenêmicos	Afinidade ultra-alta por PBPs essenciais, inativando de forma rápida a síntese da parede celular.	Produção de carbapenemases (KPC, NDM, VIM, IMP, OXA); mutações que alteram o alvo; redução da permeabilidade de membrana; bombas de efluxo.
Aminoglicosídeos	Ligação irreversível à subunidade 30S, gerando leitura incorreta do mRNA e proteínas aberrantes.	Enzimas modificadoras de aminoglicosídeos (aac, aph), sistema de efluxo ou mutação em rpsL e 16S rRNA.
Fluoroquinolonas	Estabilização dos complexos clivados de DNA girase (gyrA/gyrB) e Topoisomerases IV (parC/parE), gerando quebras de fita dupla.	Mutação da enzima alvo (gyrA, gyrB, parC, parE), sistema de efluxo e alteração da entrada do fármaco.
Rifamicinas	Inibição alostérica da RNA polimerase dependente de DNA, bloqueando a síntese de transcritos.	Mutação do alvo (subunidade beta da RNA polimerase codificada por rpoB).
Polimixinas	Interação eletrostática com o lipídio A do LPS, desalojando cátions divalentes e desestruturando a membrana externa.	Operons pmrHFIJKLM (arn) e pmrCAB (biossíntese de L-Ara4N); mutações em pmrAB e phoPQ; aquisição de genes plasmidiais mcr.
Daptomicina	Inserção oligomérica cálcio-dependente na membrana citoplasmática, provocando despolarização e efluxo de potássio.	Mutações no gene mprF, que codifica o fator de resistência a múltiplos peptídeos.
Vancomicina	Ligação específica à terminação D-Ala-D-Ala de precursores, impedindo as etapas de transglicosilação e transpeptidação.	Substituição de D-Ala-D-Ala por D-Ala-D-Lac ou D-Ala-D-Ser, às quais a vancomicina tem baixa afinidade.

Fonte: Adaptado de Hasan, Dutta e Nguyen (2022).

### 3.3 Impactos Clínicos, Epidemiológicos e Econômicos da Resistência

A resistência antimicrobiana (RAM) configura-se como um dos mais relevantes desafios contemporâneos da saúde pública, em razão de seu impacto sobre a efetividade terapêutica dos antibióticos e sobre a manutenção do controle das infecções bacterianas em distintos níveis de atenção à saúde. Entre os mecanismos implicados nesse fenômeno, as mutações bacterianas assumem papel central, uma vez que podem promover alterações no sítio de ação do antimicrobiano, reduzir a permeabilidade da membrana celular, intensificar a ação de bombas de efluxo ou modificar vias metabólicas essenciais, culminando na diminuição da suscetibilidade bacteriana aos fármacos antimicrobianos (Urban-Chmiel *et al.*, 2022).

Sob a perspectiva genética, as mutações surgem, em geral, de maneira espontânea durante a replicação do DNA bacteriano; contudo, sua fixação na população microbiana é favorecida pela pressão seletiva exercida pelos antibióticos. Em ambientes sob exposição antimicrobiana, variantes com alterações genéticas vantajosas tendem a ser selecionadas, o que contribui para a expansão de cepas resistentes em detrimento das suscetíveis. Adicionalmente, fenótipos mutadores, associados a deficiências nos sistemas de reparo do DNA, estão relacionados ao aumento da taxa de mutação e à aceleração dos processos de adaptação evolutiva, favorecendo o surgimento de resistência múltipla (Boyce, 2022; Gifford *et al.*, 2023).

Nesse contexto, a exposição a antibióticos em concentrações subinibitórias assume especial relevância, pois pode selecionar mutações que diminuem a suscetibilidade bacteriana e favorecer a emergência de resistência ao próprio antimicrobiano utilizado. Estudos recentes indicam que a pressão exercida por tais concentrações contribui para a seleção de variantes resistentes, especialmente quando associada ao uso inadequado ou excessivo de antibióticos. Dessa forma, a resistência não deve ser compreendida apenas como um evento espontâneo, mas como um processo evolutivo diretamente influenciado pelo ambiente terapêutico e pelas condições ecológicas em que a bactéria se encontra (Andersson; Hughes, 2017; Ching *et al.*, 2020; Ramsay *et al.*, 2021).

No âmbito clínico, a RAM está associada à piora dos desfechos terapêuticos, ao aumento da mortalidade, ao prolongamento do tempo de internação e à necessidade de esquemas terapêuticos mais complexos e tóxicos. Em infecções causadas por microrganismos multirresistentes, as alternativas de tratamento tornam-se mais restritas, o que frequentemente exige a utilização de antimicrobianos de última linha, com maior potencial de eventos adversos e menor previsibilidade de resposta. Evidências recentes demonstram que infecções por bactérias resistentes demandam maior consumo de recursos hospitalares e apresentam desfechos menos favoráveis quando comparadas às infecções causadas por cepas suscetíveis (Cassini *et al.*, 2019; Kingston *et al.*, 2024).

Do ponto de vista epidemiológico, a RAM constitui uma ameaça global de magnitude expressiva. Cassini *et al.* (2019) estimaram, para a União Europeia e o Espaço Econômico Europeu, 671.689 infecções por bactérias resistentes, 33.110 mortes atribuíveis e 874.541 anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs) no ano de 2015, evidenciando elevada carga sobre os sistemas de saúde. Em escala mundial, Murray *et al.* (2022) estimaram 4,95 milhões de mortes associadas à resistência bacteriana em 2019, das quais 1,27 milhão foram diretamente atribuíveis

ao fenômeno, demonstrando a ampla repercussão epidemiológica da resistência antimicrobiana. A atualização posterior desse panorama revelou a manutenção de uma carga extremamente elevada em 2021, com milhões de óbitos relacionados à resistência bacteriana em nível global, reforçando a persistência e a gravidade do problema em diferentes regiões do mundo (Murray *et al.*, 2024).

Além dos impactos clínicos e epidemiológicos, a resistência antimicrobiana acarreta expressivo ônus econômico. Infecções resistentes aumentam os custos assistenciais em decorrência da maior duração da internação, da necessidade de exames complementares, do uso de antimicrobianos mais caros e da intensificação das medidas de controle de infecção. Kingston *et al.* (2024) demonstraram, em revisão sistemática e meta-análise, que diferentes infecções resistentes estão associadas a maior permanência hospitalar e ao aumento do uso de recursos. De maneira complementar, Allel *et al.* (2024) evidenciaram que intervenções voltadas à contenção da resistência, incluindo estratégias farmacológicas e não farmacológicas, podem apresentar boa relação custo-efetividade em ambiente hospitalar, o que reforça a importância de medidas preventivas e de vigilância microbiológica.

No contexto comunitário, o impacto financeiro também se mostra significativo. Revisões recentes indicam que infecções bacterianas resistentes adquiridas fora do ambiente hospitalar geram custos médicos superiores aos observados em infecções por cepas suscetíveis, revelando que a RAM transcende o cenário assistencial intra-hospitalar e produz repercussões econômicas amplas para os sistemas de saúde e para a sociedade em geral (Zhu *et al.*, 2024). Desse modo, a resistência antimicrobiana deve ser compreendida como um fenômeno multifatorial, cujas consequências se manifestam de forma integrada nos âmbitos clínico, epidemiológico e econômico.

Diante disso, observa-se que as mutações bacterianas não atuam de forma isolada, mas inserem-se em um contexto evolutivo no qual a pressão seletiva exercida pelos antimicrobianos favorece a permanência e a disseminação de variantes resistentes. Em conjunto, a literatura evidencia que a RAM representa um problema de elevada complexidade, com repercussões diretas sobre a morbimortalidade, a disseminação de patógenos resistentes e os custos em saúde, o que reforça a necessidade de políticas públicas eficazes, vigilância microbiológica contínua, racionalização do uso de antibióticos e fortalecimento das estratégias de prevenção e controle de infecções (Allel *et al.*, 2024; Cassini *et al.*, 2019; Murray *et al.*, 2024).

### **3.4 Estratégias de Controle, Gerenciamento e Prevenção de Resistências**

A contenção da resistência antimicrobiana depende de intervenções coordenadas e integradas, com destaque para os programas de *stewardship* antimicrobiano (gerenciamento do uso de antimicrobianos), as medidas institucionais de prevenção e controle de infecções (PCI), a vigilância microbiológica contínua e o aprimoramento diagnóstico. Em ambiente nosocomial, os programas de *stewardship* têm como escopo otimizar a prescrição de antibióticos, reduzir a incidência de eventos adversos sistêmicos e limitar a seleção evolutiva de microrganismos multirresistentes. Paralelamente, a prevenção das infecções associadas à assistência à saúde (IAAS) constitui o princípio elementar para garantir a sustentabilidade e a eficácia a longo prazo dessas ações programáticas (Giamarellou *et al.*, 2023; Sartelli *et al.*, 2024).

Entre as estratégias operacionais mais empregadas para mitigar a pressão seletiva induzida pelo uso indiscriminado de fármacos, destacam-se a auditoria prospectiva com devolutiva imediata ao prescritor, a pré-autorização de antimicrobianos de uso restrito, a padronização e restrição de formulários terapêuticos hospitalares, as ações de educação continuada direcionadas às equipes médicas e assistenciais, o descalonamento terapêutico guiado por dados laboratoriais e a incorporação de testes diagnósticos rápidos de biologia molecular. Tais intervenções visam erradicar o uso empírico desnecessário de antibióticos de amplo espectro e direcionar a terapia de forma direcionada, diminuindo a exposição bacteriana a concentrações subinibitórias. Ademais, intervenções não farmacológicas basilares, tais como a adesão estrita à higiene das mãos, a instituição correta de precauções de barreira e a triagem microbiológica ativa na admissão de pacientes graves, exibem alta relevância prática e excelente relação de custo-efetividade em múltiplos cenários clínicos (Allel *et al.*, 2024; Giamarellou *et al.*, 2023).

No âmbito da prevenção de infecções resistentes em sítios anatômicos específicos, novas diretrizes científicas vêm sendo desenhadas para reduzir a disseminação de bacilos multirresistentes. No manejo de infecções do trato urinário complicadas, por exemplo, a literatura recente preconiza a expansão do acesso a exames moleculares rápidos no ponto de atendimento (*point-of-care*), uma melhor elucidação do papel do microbioma vesical e o desenvolvimento de terapêuticas não antibióticas, que incluem vacinas bacterianas baseadas em alvos celulares específicos, pequenas moléculas inibidoras que bloqueiam a adesão de fímbrias bacterianas ao urotélio e novas combinações sinérgicas de inibidores de beta-lactamase (Simoni *et al.*, 2024). Sob essa ótica holística, Flynn e Guarner (2023) asseveram que o enfrentamento da RAM deve transcender o mero uso racional de antimicrobianos, incorporando transformações

estruturais em vigilância genômica global, infraestrutura de saneamento básico e inovação biotecnológica.

Contudo, investigações científicas robustas indicam que programas de stewardship, quando executados de forma isolada e sem coordenação multidisciplinar, não asseguram reduções sustentáveis nos índices de resistência em todos os contextos institucionais. Bertollo, Lutkemeyer e Levin (2018) concluíram que a heterogeneidade metodológica entre as instituições e a implementação simultânea e confusa de múltiplos protocolos de controle impediam a atribuição de eficácia exclusiva aos programas de gerenciamento isolados. Esse achado reforça a obrigatoriedade da adoção de estratégias multimodais unificadas, que associem o controle farmacológico ao monitoramento microbiológico rigoroso.

Por fim, a experiência empírica global documentada durante a pandemia da COVID-19 comprovou que a desestruturação temporária ou a ausência de iniciativas reforçadas de stewardship e PCI culminou em um repique agudo na incidência de infecções por bacilos Gram-negativos produtores de carbapenemases e resistentes a polimixinas, sobretudo devido à sobrecarga dos sistemas hospitalares e ao uso indiscriminado de antibióticos na admissão (Langford *et al.*, 2023). Depreende-se, portanto, que conter o avanço evolutivo das mutações de resistência exige um esforço orquestrado e contínuo entre os pilares da vigilância epidemiológica, governança clínica, inovação de insumos diagnósticos e fomento a terapias disruptivas externas à dinâmica dos antibióticos tradicionais.

#### 4 CONCLUSÃO

A realização desta revisão integrativa permitiu concluir de forma robusta que as mutações bacterianas não constituem eventos biológicos isolados, mas representam a engrenagem molecular de um processo evolutivo acelerado e direcionado pela pressão seletiva do ambiente terapêutico. O estudo minucioso de patógenos de alta vigilância epidemiológica, como *Escherichia coli*, *Salmonella enterica*, *Shigella spp.* e *Campylobacter spp.*, evidenciou que modificações genéticas cromossômicas e regulação de operons moleculares desarmam com precisão as principais classes de antibióticos bactericidas e bacteriostáticos disponíveis na clínica médica. Restou demonstrado que a exposição de microrganismos a concentrações subinibitórias de fármacos, cenário drasticamente agravado pelo uso irracional de medicamentos e pela automedicação observada em eventos globais recentes, atua como um catalisador para a fixação de mutações vantajosas e para a emergência de fenótipos mutadores de alta perigosidade.

No âmbito da saúde pública, os impactos desse fenômeno transpõem as barreiras da refratariedade terapêutica e manifestam-se como uma crise multifatorial de proporções alarmantes. Sob a perspectiva clínica e epidemiológica, as infecções causadas por cepas mutantes multirresistentes resultam em desfechos desfavoráveis, expressos no prolongamento das internações hospitalares, no aumento drástico dos índices de morbimortalidade mundial e na necessidade de recorrer a esquemas farmacológicos de última linha, sabidamente mais tóxicos e de menor previsibilidade. Do ponto de vista econômico e comunitário, o ônus financeiro decorrente do consumo massivo de recursos assistenciais e exames diagnósticos complexos impõe uma carga severa sobre o orçamento dos sistemas de saúde, tanto na atenção hospitalar quanto na disseminação de patógenos em ambientes ambulatoriais e comunitários fora do hospital.

Por fim, depreende-se que o enfraquecimento dos antibióticos convencionais exige uma mudança urgente de paradigma na assistência à saúde e na governança hospitalar. A contenção do avanço evolutivo da resistência antimicrobiana depende da consolidação definitiva e coordenada de programas multidisciplinares de gerenciamento de antimicrobianos (stewardship) associados a medidas rígidas de prevenção e controle de infecções. O farmacêutico, inserido nesse contexto assistencial e acadêmico, desempenha papel mandatório na auditoria de prescrições, na educação continuada das equipes e na garantia da segurança do paciente. Ademais, faz-se imperativo que as políticas públicas fomentem a inovação biotecnológica e o desenvolvimento de terapias disruptivas complementares, como a fagoterapia, essenciais para mitigar os efeitos das mutações bacterianas e assegurar a sustentabilidade da medicina moderna para as próximas gerações.

## REFERÊNCIAS

- ALLEL, K. *et al.* Cost-effectiveness and cost components of pharmaceutical and non-pharmaceutical interventions affecting antibiotic resistance outcomes in hospital patients: a systematic literature review. *BMJ Global Health*, London, v. 9, n. 2, e013205, 2024.
- ANDERSSON, D. I.; HUGHES, D. Microbiological effects of sublethal levels of antibiotics. *Nature Reviews Microbiology*, London, v. 15, n. 8, p. 465-478, 2017.
- BERTOLLO, L. G. *et al.* Are antimicrobial stewardship programs effective strategies for preventing antibiotic resistance? A systematic review. *American Journal of Infection Control*, St. Louis, v. 46, n. 7, p. 824-836, 2018.
- BOYCE, J. M. Mutators in bacterial populations and their role in antimicrobial resistance. *Clinical Microbiology Reviews*, Washington, v. 35, n. 4, e00082-21, 2022.

CARNEIRO, Danrley Oliveira; COSTA, Misael Silva Ferreira. Características e patogenicidade da Salmonella enterica: uma revisão de literatura. *Visão Acadêmica*, Curitiba, v. 21, n. 1, p. 72-79, jan./mar. 2020.

CASSINI, A. *et al.* Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, London, v. 19, n. 1, p. 56-66, 2019.

CHING, C. *et al.* Sub-inhibitory antibiotic concentrations and bacterial evolution: implications for antimicrobial resistance. *Frontiers in Microbiology*, Lausanne, v. 11, 2020.

FLYNN, C. E.; GUARNER, J. Emerging antimicrobial resistance. *Modern Pathology*, London, v. 36, n. 9, 100249, 2023.

GIAMARELLOU, H. *et al.* Antimicrobial stewardship in the hospital setting: a narrative review. *Antibiotics*, Basel, v. 12, n. 10, p. 1557, 2023.

GIFFORD, D. R. *et al.* Evolutionary mechanisms of antimicrobial resistance under antibiotic pressure. *Nature Reviews Microbiology*, London, v. 21, p. 45-62, 2023.

GUERRERO, E. *et al.* Phenotypic and genotypic study of antibiotic-resistant Escherichia coli isolates from a wastewater treatment plant in Zulia state, Venezuela. *Investigación Clínica*, Maracaibo, v. 64, n. 3, p. 296-307, 2023.

HASAN, C. M.; DUTTA, D.; NGUYEN, A. N. T. Revisiting antibiotic resistance: mechanistic foundations to evolutionary outlook. *Antibiotics*, Basel, v. 11, n. 1, p. 40, 2022.

16

KINGSTON, M. *et al.* The clinical and economic burden of antimicrobial resistance: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health*, London, v. 12, n. 1, p. e123-e134, 2024.

LANGFORD, B. J. *et al.* Antibiotic resistance associated with the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*, Amsterdam, v. 29, n. 3, p. 302-309, 2023.

MARDONES, P., G.; LÓPEZ, M., J. Implicancias de Campylobacter spp. como patógeno alimentario. *Chilean Journal of Agricultural & Animal Sciences*, Chillán, v. 33, n. 1, p. 73-83, 2017.

MATTOCK, E.; BLOCKER, A. J. How do the virulence factors of Shigella work together to cause disease? *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, Lausanne, v. 7, p. 64, 2017.

MURRAY, C. J. L. *et al.* Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*, London, v. 399, n. 10325, p. 629-655, 2022.

MURRAY, C. J. L. *et al.* Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2021: a systematic analysis. *The Lancet*, London, v. 404, n. 10459, p. 1199-1226, 2024.

RAMSAY, J. P. *et al.* The role of environmental antibiotic concentrations in resistance selection. *Current Opinion in Microbiology*, London, v. 62, p. 1-8, 2021.

RESTREPO-ÁLVAREZ, C. A. *et al.* Análisis clínico y microbiológico de la sepsis grave y el choque séptico por *Escherichia coli* en Medellín, Colombia. *Revista Chilena de Infectología*, Santiago, v. 36, n. 4, p. 447-454, 2019.

ROSE, Ashley N.; BAGGS, James; WOLFORD, Hannah *et al.* Trends in antibiotic use in United States hospitals during the coronavirus disease 2019 pandemic. *Open Forum Infectious Diseases*, v. 8, n. 6, p. ofab236, 2021.

SARTELLI, M. *et al.* Preventing and controlling healthcare-associated infections: the first principle of every antimicrobial stewardship program in hospital settings. *Antibiotics*, Basel, v. 13, n. 9, p. 896, 2024.

SILVA, E. E. D. *et al.* Emerging challenges in bacterial resistance: prospects for the strategic use of bacteriophages. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, Rio de Janeiro, v. 96, e20240466, 2024.

SIMONI, A. *et al.* Current and emerging strategies to curb antibiotic-resistant urinary tract infections. *Nature Reviews Urology*, London, v. 21, n. 12, p. 707-722, 2024.

URBAN-CHMIEL, R. *et al.* Antibiotic resistance mechanisms in bacteria. *Medicina*, Basel, v. 58, n. 7, 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Campylobacter*. Geneva: World Health Organization, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/campylobacter>. Acesso em: 2 maio 2026.

WORLD HEALTH ORGANIZATION; FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS; WORLD ORGANISATION FOR ANIMAL HEALTH. *The Global View of Campylobacteriosis: report of an expert consultation*. Geneva: World Health Organization, 2013. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241564601>. Acesso em: 3 maio 2026.

ZHU, Y. *et al.* Economic burden of antimicrobial resistance in community settings: a systematic review. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, Amsterdam, v. 36, p. 1-10, 2024.