



CAPÍTULO 7

MECANISMOS DE RESISTÊNCIA EM BACTÉRIAS GRAM-NEGATIVAS: DESAFIOS ATUAIS E PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.1612516107>

Ingrid Emanoelly Oliveira Camilo

Eduarda Geovana Coelho dos Santos

Marcely de Oliveira Peixoto

Ana Clara Lentz Lopes de Moraes

Arthur Anthony Corrêa Barbosa

Marisa Cristina da Fonseca Casteluber

INTRODUÇÃO

O tratamento das infecções bacterianas é um desafio constante na microbiologia, desde seus primórdios, quando se buscava por um composto contra sífilis, o “Salvarsan” e depois com seu marco na descoberta de uma substância produzida por um fungo e que era nocivo contra estafilococos. Essa descoberta ocorreu em 1928, quando Alexander Fleming encontrou em placa de Petri, o primeiro antibiótico do mundo, a penicilina, dando início à chamada era dos antibióticos e revolucionando o combate às doenças infecciosas. Após a descoberta da penicilina com ação na parede celular desses microrganismos surgiram também novas classes de antibióticos com ação em outras estruturas da bactéria como é o caso dos macrolídeos e aminoglicosídeos (Guimarães et al, 2010).

Atualmente, o mundo vive a nominada “era pós antibiótica”, caracterizada pelos mecanismos de resistência desenvolvidos pelas bactérias aos antibióticos disponíveis. Tal resistência tem ocorrido pelo uso excessivo e indevido de antimicrobianos na saúde e na agricultura. Somente no ano de 2019, essa resistência aos antibióticos disponíveis foi responsável por 1,3 milhões de mortes (ONU, 2023) e tem levado ao

aparecimento de infecções difíceis ou até impossíveis de tratar, aumentando o risco de disseminação de doenças mortais e o custo com assistência à saúde (Anvisa, 2024). Estimativas indicam que, a partir de 2050, as chamadas superbactérias poderão causar mais mortes anuais do que o câncer, podendo alcançar cerca de 10 milhões de óbitos por ano (Ferreira, 2024).

A resistência bacteriana aos antimicrobianos constitui, portanto, um dos maiores desafios globais para a saúde pública no século XXI (WHO, 2024). Bactérias Gram-negativas, em particular, destacam-se pela notável capacidade de desenvolver e disseminar múltiplos mecanismos de resistência, comprometendo a eficácia de diversas classes de antibióticos (LEPE; MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, 2022). Conhecer alguns dos principais mecanismos fisiológicos que permitem às bactérias Gram-negativas desenvolverem resistência a os antimicrobianos, exemplificar microrganismos de relevância clínica, e analisar as estratégias terapêuticas emergentes que visam contornar a escassez de tratamentos eficazes pode contribuir na escolha clínica para o controle dessas infecções.

MECANISMOS DE RESISTÊNCIA BACTERIANA

Produção de beta-lactamases

Os antibióticos β -lactâmicos inibem a síntese da parede celular bacteriana por meio da ligação irreversível às Proteínas de Ligação à Penicilina (PBPs) que são responsáveis por catalisar a formação das ligações cruzadas presentes na estrutura do peptideoglicano. Essa ação resulta em uma parede celular fraca e susceptível ao estresse osmótico seguida de autólise (Mora-Ochomogo e Lohans, 2021).

A penicilina é uma das principais classes desse grupo e pode ser encontrada em duas formas: naturais e semissintéticas. As penicilinas naturais, como a penicilina G (benzilpenicilina) e a penicilina V (fenoximetilpenicilina), são moléculas isoladas diretamente do fungo *Penicillium chrysogenum*. Já as penicilinas semissintéticas são derivadas dos naturais, mas apresentam modificações químicas que conferem maior estabilidade, espectro ampliado ou resistência às β -lactamases. Exemplos incluem a amoxicilina, a ampicilina e a oxacilina (Dumancas, 2014).

O que caracteriza todas as penicilinas é a presença de três componentes estruturais: um anel β -lactâmico, um anel tiazolidínico e uma cadeia lateral variável, que define suas propriedades farmacológicas (Miller, 2002).

Além das penicilinas, outras classes de antibióticos β -lactâmicos incluem as cefalosporinas (agrupadas em gerações), os monobactâmicos e os carbapenêmicos.

O que une todos esses fármacos dentro da mesma família é a presença do anel β -lactâmico, fundamental para seu mecanismo de ação.

Como forma de resistência, as bactérias passaram a produzir enzimas que hidrolisam os anéis β -lactâmicos e inativam o antibiótico (Zeng e Lin, 2013). A formação dessas enzimas pode ser de origem cromossômica, natural da bactéria, ou, origem plasmidial, adquirida por transferência genética. Existem vários tipos de enzimas que hidrolisam os anéis β -lactâmicos, alguns exemplos são:

- ESBL's: Enzimas hidrolíticas produzidas principalmente por bactérias Gram-negativas da família Enterobacteriaceae. Elas possuem a capacidade de inativar antibióticos β -lactâmicos, especialmente as oxiimino-cefalosporinas de amplo espectro (como cefotaxima, ceftazidima e ceftriaxona) e o aztreonam. Entretanto, essas enzimas podem ser inibidas por compostos como o ácido clavulânico, que, quando associado ao antibiótico, restaura sua atividade frente a cepas produtoras de ESBL. Diversos genes bla (como *bla*_{CTX-M}, *bla*_{TEM} e *bla*_{SHV}) codificam as ESBLs, e geralmente estão localizados em plasmídeos, frequentemente associados a outros genes de resistência ou a elementos móveis genéticos, como transposons e integrons, o que facilita sua disseminação entre diferentes espécies bacterianas (Husna et al., 2023).

- Carbapenemases: são enzimas β -lactamases de amplo espectro capazes de hidrolisar praticamente todos os antibióticos β -lactâmicos, incluindo os carbapenêmicos, que normalmente são considerados último recurso terapêutico (Elshamy e Aboshanab, 2020).

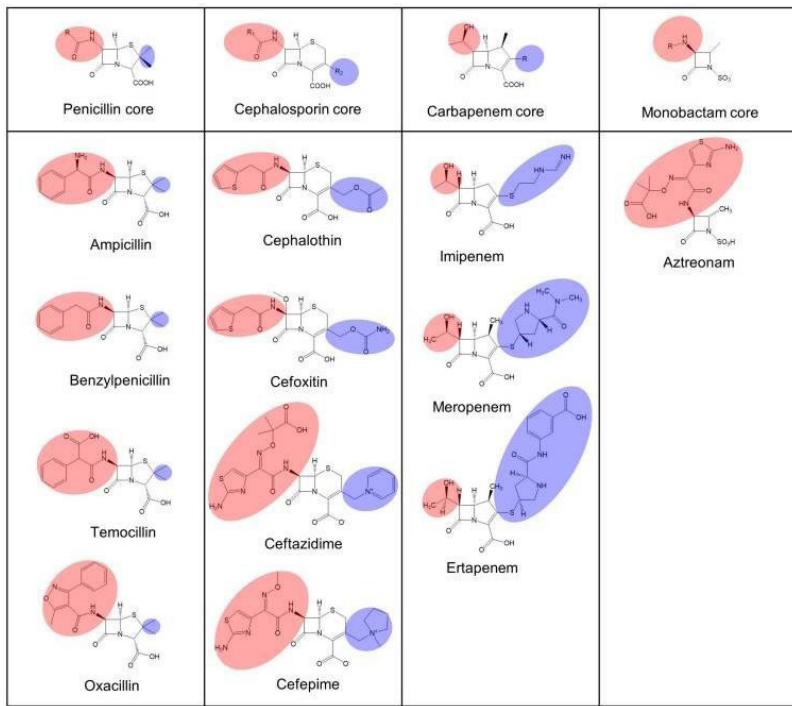


Figura 1. Estrutura molecular dos antibióticos β -lactâmicos.

Fonte: Kim et al. (2023)

Bombas de efluxo

As bombas de efluxo são proteínas de membrana capazes de transportar antibióticos, metais pesados e outros compostos tóxicos para fora da célula bacteriana, diminuindo sua concentração intracelular para níveis que não comprometem a viabilidade da bactéria. Esse mecanismo reduz a eficácia de múltiplas classes de antimicrobianos e, quando presente em bactérias Gram- negativas, atua tanto no citoplasma quanto no periplasma, dificultando a ação dos fármacos. Além disso, as bombas de efluxo frequentemente atuam sinergicamente com outras estratégias de resistência, como a formação de biofilmes, que criam barreiras físicas e químicas adicionais, protegendo as bactérias de agentes antimicrobianos e favorecendo a persistência em ambientes hostis, incluindo os hospitalares e tecidos do hospedeiro (Gaurav et al., 2023).

Formação de biofilmes e persistência bacteriana

As bactérias possuem a capacidade de produzir e expelir matrizes extracelulares, que funcionam como um verdadeiro escudo protetor que defende a célula contra agentes químicos e físicos capazes de causar estresse. Na natureza, a maioria das bactérias encontra-se predominantemente na forma de biofilme, em comparação com células planctônicas isoladas, formando comunidades estruturadas que conferem vantagens adaptativas e aumentam sua resistência a fatores adversos. As bactérias em biofilme apresentam diferenças metabólicas e nos padrões de expressão gênica em relação às células planctônicas, o que contribui para sua maior resistência aos antibióticos, desinfetantes e às condições ambientais adversas (Liu et al., 2024).

BACTÉRIAS GRAM-NEGATIVAS DE INTERESSE CLÍNICO

Os mecanismos citados acima, podem ser amplamente visualizados em bactérias, como: *Klebsiella pneumoniae* (Riwu et al., 2022; Fang et al., 2024), *Escherichia coli* (Pakbin et. al, 2021), *Pseudomonas aeruginosa* (Gonçalves, 2021; Kang, et al. 2018; Haidar, et al, 2024; Miranda, et al, 2022; Gaurav, et al, 2023), *Salmonella thipy* (chadich et al, 2016; Prouty et al., 2002; Zhou et al., 2024) e *Enterobacter hormaechei* (Logan, 2012; Perault et al., 2025; Sekar et al., 2022; ST John et al., 2023; Martyna Cieślik et al., 2025; Huang et al., 2023) que, são grandes ameaças à saúde pública. Recentemente a OMS atualizou a lista dos patógenos com prioridade crítica para que a comunidade científica busque por soluções terapêuticas eficazes e seguras, todas as bactérias acima citadas encontram-se em destaque nesta lista e, portanto, serão abordadas aqui.

Klebsiella pneumoniae

Klebsiella pneumoniae, pertencente à família Enterobacteriaceae, foi descrita pela primeira vez em 1882, pelo patologista Carl Friedlander após isolar a bactéria dos pulmões de pessoas que morreram em decorrência de pneumonia. Ela é uma bactéria Gram-negativa, encapsulada, imóvel em formato de bacilo (Ashurst e Dawson, 2023).

Esta bactéria pode estar presente em todo o ambiente, de acordo Ashurst e Dawson (2023) na comunidade em geral, 5% a 38% dos indivíduos carregam o organismo em suas fezes e 1% a 6% na nasofaringe. Ela é considerada uma bactéria oportunista, ou seja, ela tende a não causar doença num hospedeiro saudável, mas se aproveita de uma condição de baixa imunidade ou fragilidade do hospedeiro para causar uma infecção. *K.pneumoniae* coloniza as mucosas sem causar doenças, porém, a partir das mucosas, pode se espalhar para o restante do corpo causando vários tipos de infecções, como: pneumonia ou meningite (Martin e Bachman, 2018)

Riwu et al (2022) descrevem que, o que torna essa bactéria capaz de causar doenças sérias é a sua virulência que é influenciada por alguns fatores, como por exemplo:

Capacidade de formar cápsula: camada externa, espessa e viscosa constituída por polissacarídeos nominados de antígenos K da *Klebsiella*, é codificada pelos genes *wzi* , *wza* , *wzb* , *wzc* , *gnd* , *wca* , *cpsB* , *cpsG* e *galF* e protege a célula de qualquer fator de estresse.

- Sideróforos: *Klebsiella pneumoniae* possui sideróforos para absorver o ferro que está presente no ambiente onde está inserida, competindo com o seu hospedeiro. O ferro é essencial para que ocorra a divisão celular da bactéria e, a *Klebsiella* possui quatro diferentes tipos de sideróforos (Enterobactina, yersiniabactina, salmochelina e aerobactina) que, diminuem as chances dessas estruturas serem inativadas pelo hospedeiro, garantindo assim o sucesso de sua multiplicação e sobrevivência.

- Formação de biofilme: *K.pneumoniae* possui a capacidade de formar matrizes extracelulares que irão protegê-las de agentes fiscos e químicos externos, como os antibióticos e desinfetantes, formando assim o biofilme. Nirwati et al (2019), isolaram amostras de *Klebsiella pneumoniae* em um ambiente hospitalar e observaram a relação entre resistência microbiana e formação de biofilme. Eles concluíram que a maioria dos isolados resistentes aos medicamentos eram produtores de biofilme. *Klebsiella pneumoniae* consegue formar tal estrutura no interior de seu hospedeiro e, muitas vezes o biofilme formado está em associação com outras bactérias formadoras de biofilme, como é o caso da coinfecção por *Pseudomonas aeruginosa* (Guerra et al, 2022). Centeleghe et al (2023) analisaram a capacidade de *K.pneumoniae* sobreviver em biofilmes secos com baixo teor nutricional e, constataram que mesmo em biofilmes secos, há células bacterianas viáveis, mas não cultiváveis. Esse comportamento indica um modo de sobrevivência com redução do seu metabolismo até que as condições do meio estejam propícias à multiplicação. Dessa forma, a capacidade de *K.pneumoniae* formar biofilmes, inclusive em condições ambientais adversas, representa um importante fator de virulência e resistência, contribuindo para sua persistência em ambientes hospitalares e infecções crônicas. Portanto, a habilidade de *K.pneumoniae* em formar biofilmes complexos e resistentes, tanto em superfícies hospitalares quanto em tecidos do hospedeiro, reforça seu papel como um dos patógenos oportunistas mais preocupantes da atualidade.

Além desses fatores que influenciam na sua virulência, *K.pneumoniae* vem apresentando resistência às várias classes de antibióticos. Essa observação fez com que fosse incluída pela OMS (Organização Mundial da Saúde) em 2024, na lista de "Patógenos Bacterianos de Alta Prioridade". Nesta lista, a *K.pneumoniae* está categorizada como patógeno de prioridade crítica na busca de novos tratamentos,

devido, sua resistência aos carbapenêmicos, assim foram nominadas KPC (*Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase).

Fang et al (2024) analisaram um isolado hospitalar de *K.pneumoniae* advindo de um paciente idoso que estava inconsciente devido a hemorragia intracerebral e, esse isolado foi resistente a todos os antibióticos, exceto a polimixina. Nesse isolado foram encontrados alguns genes de resistência como:

- Genes de resistência a aminoglicosídeos: *aadA16* e *aadA2* (codificam a enzima adenililtransferase com a função de modificar aminoglicosídeos como a estreptomicina e a espectinomicina, tornando-os inativos), e *aph (3')-Ia* (codifica uma fosfotransferase com a função de adicionar um fosfato ao antibiótico de forma a impedir sua ligação ao ribossomo);

- Genes de resistência a β-lactâmicos: *bla* LAP-2 (garante resistência à família das penicilinas e cefalosporinas de primeira geração e, não são inibidas por ácido clavulânico), *bla* TEM-1 (garante resistência à penicilina e seus derivados e, a algumas cefalosporinas de primeira geração), duas cópias de *bla* SHV-12 (agem sob cefotaxima, ceftazidima e outros β-lactâmicos de 3^a geração), *bla* SHV-182 (tem ação sob cefalosporinas), *bla* CTX-M-65 , duas cópias de *bla* KPC-2 (confere resistência a todos os β-lactâmicos, incluindo carbapenêmicos, como: imipeném, meropeném) e *bla* NDM-5 (resistência a β-lactâmicos, exceto aztreonam);

-Gene de resistência a tetraciclinas: *tet A* (codifica uma bomba de efluxo que transporta o antibiótico para o meio extracelular);

-Genes de resistência a fluoroquinolonas: *qnr S1* e *qnr B2* (codificam proteínas *qnr's* que protegem a DNA girase e topoisomerase IV que são alvos desses medicamentos), *aac (6')-Ib-cr* (acetila parcialmente as fluoroquinolonas reduzindo assim, sua atividade);

-Gene de resistência a macrolídeos: *mph A* (codifica a enzima fosfotransferase de macrolídeo que fosforila o medicamento de forma a impedir sua ligação ao ribossomo bacteriano);

-Gene de resistência a fenicós: *cat A2* (codifica a enzima cloranfenicol acetiltransferase A2 que acetila o clorofenicol de forma a impedir sua ligação ao cromossomo bacteriano);

-Gene de resistência a trimetoprima: *dfrA14* (codifica uma DHFR modificada que não é inibida pelo trimetoprima e, isso permite que a bactéria continue a produzir tetraidrofolato mesmo na presença do antibiótico);

-Gene de resistência a rifampicina: *aar -3* (codifica a enzima ADP- ribosiltransferase que inativa a rifampicina e impede que ele se ligue à RNA polimerase bacteriana.

Isso bloqueia a ação do antibiótico e permite que a bactéria continue transcrevendo DNA normalmente);

- Gene de resistência a sulfonamida: sul2 (O gene sul2 codifica uma versão resistente da enzima dihidropteroato sintetase (DHPS), que permite à bactéria continuar a síntese de ácido fólico essencial mesmo na presença de sulfametoxazol, conferindo resistência às sulfonamidas).

Esses achados demonstram que uma única cepa de *K. pneumoniae* pode acumular múltiplos genes de resistência, conferindo-lhe um arsenal genético capaz de neutralizar praticamente todas as principais classes de antibióticos disponíveis. Todos esses genes de resistência somados aos seus mecanismos fisiológicos de adaptação e sobrevivência, como: a formação de biofilmes e a produção de cápsula protetora, tornam a *K. pneumoniae* um dos patógenos oportunistas mais desafiadores da atualidade, especialmente em ambientes hospitalares, onde sua disseminação representa uma séria ameaça à saúde pública global (Martin e Bachman, 2018).

A figura 2, apresenta a lista atualizada da OMS (2024) sobre patógenos prioritários, na qual pode-se observar que *K. pneumoniae* resistente a terceira geração de cefalosporina, que antes estava em terceiro lugar no ranking de 2017, passou a ocupar o sexto lugar e, *K. pneumoniae* resistente a carbapenêmicos passou a ocupar o primeiro lugar da lista no ano de 2024. Somente no ano de 2021, *Klebsiella pneumoniae* foi responsável por aproximadamente 176.000 mortes (Li et al., 2025). Esse elevado número de óbitos pode ser explicado por sua alta virulência, resistência a múltiplos antibióticos, especialmente carbapenêmicos, capacidade de formar biofilmes e sua habilidade de persistir em ambientes hospitalares, o que dificulta o controle da infecção.

Chagas et al. (2024) analisaram casos de coinfecção por COVID-19 e observaram que um em cada seis casos de coinfecção estava relacionado a *Klebsiella pneumoniae*. Esses casos foram registrados nos continentes Europeu, Americano, Asiático e Africano, evidenciando que a coinfecção por *K. pneumoniae* representa um problema de saúde global, especialmente em pacientes hospitalizados ou imunocomprometidos.

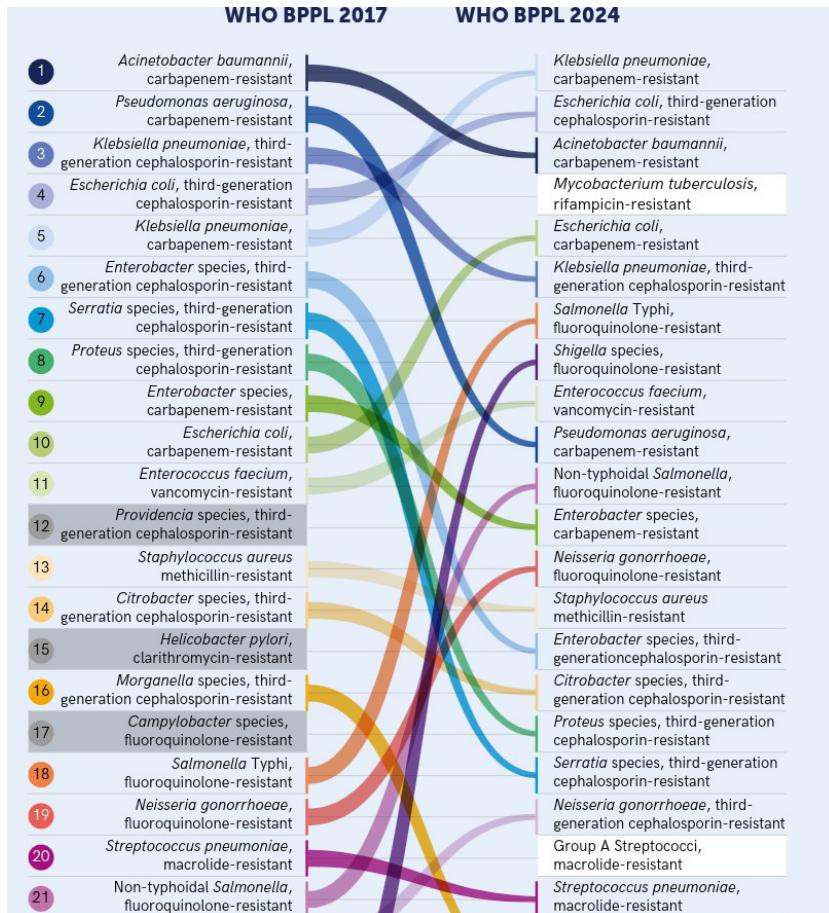


Figura 2. Lista de patógenos com Prioridade Crítica elaborada pela OMS em 2024.

Fonte: OMS, 2024

Escherichia coli

Escherichia coli são bactérias Gram-negativas pertencentes à família *Enterobacteriaceae*, em formato de bacilos e descritas pela primeira vez em 1885 por Theodor Escherich após serem isoladas de fezes de recém-nascidos. São microrganismos anaeróbios facultativos e não esporulantes. Essas bactérias colonizam o trato intestinal logo após o nascimento, habitando a microbiota do trato gastrointestinal de animais de sangue quente e estabelecendo uma relação

comensal benéfica. Trata-se de um microrganismo amplamente conhecido e utilizado na biotecnologia devido à facilidade de manipulação genética e por ter baixo custo de manutenção em comparação a outros microrganismos (Idalia e Bernardo, 2017; Pakbin et. al, 2021; Incir & Kaplan, 2021).

A importância dessa bactéria é reconhecida, mas deve-se destacar que existem linhagens de *E. coli* que possuem fatores de virulência que as tornam patogênicas. Pakbin et. al (2021) citam sete destes patógenos entéricos associados a casos de desordens intestinais como diarreia: *E. coli* enteropatogênica (EPEC),

E. coli enterohemorrágica (EHEC), *E. coli* enterotoxigênica (ETEC), *E. coli* enteroinvasiva (EIEC), *E. coli* enteroaggregativa (EAEC), *E. coli* difusamente aderente (DAEC) e *E. coli* aderente-invasiva (AIEC). Existem ainda cepas causadoras de infecções no trato urinário e infecções sistêmicas em recém-nascidos como a meningite (Nasrollahian et. al, 2024; Araújo et. al, 2024). Devido à sua capacidade de contaminação alimentar e ao impacto na saúde pública, essas cepas representam um risco significativo em países desenvolvidos e em desenvolvimento (Yang et. al, 2017).

As diferentes linhagens patogênicas de *Escherichia coli* apresentam uma variedade de fatores de virulência que lhes permitem causar doenças intestinais e extra-intestinais em humanos. Esses fatores são específicos e atuam em mecanismos diversos, desde a adesão e invasão até a produção de toxinas.

Pakbin et. al (2021), descreve os principais fatores de virulência e seus mecanismos de atuação:

-EPEC (Enteropatogênica): apresentam o locus de efeito de aderência e apagamento (LEE), que codifica proteínas como EspA, EspB, EspD, intimina (eae) e Tir, responsáveis pela adesão ao enterócito e formação de lesões com destruição das microvilosidades intestinais (A/E). Além disso, o pili formador de feixes (BFP) favorece para a adesão inicial e o agrupamento bacteriano sobre as células hospedeiras (Donnenberg, 2013);

-EHEC (Enterohemorrágica): causa diarreia, colite hemorrágica (HC) com diarreia sanguinolenta e síndrome hemolítico-urêmica (SHU) em humanos e está implicada em vários surtos de origem alimentar em países desenvolvidos. O principal fator de virulência do EHEC é a toxina Shiga (Stx1 e Stx2), responsável por causar colite hemorrágica e, em casos mais graves, síndrome hemolítico- urêmica (Pakbin, 2021). Assim como as EPEC, as cepas EHEC também possuem o sistema LEE, que promove a adesão e destruição das microvilosidades intestinais (Welinder, 2005);

-ETEC (Enterotoxigênica): libera enterotoxinas no intestino delgado humano é a principal causa de diarreia de viajantes e crianças em países em desenvolvimento (Pakbin, 2021). Definido pela produção de toxinas termoestáveis (ST) e termolábeis (LT), que atuam estimulando os segundos mensageiros cGMP e cAMP, resultando em secreção excessiva de íons e água e levando à diarreia secretora. Adicionalmente,

essas cepas expressam fatores de colonização (CFAs, CS1–CS6, etpA) que permitem a aderência inicial ao intestino delgado, facilitando a ação das toxinas (Fleckenstein, 2019);

-EIEC (Enteroinvasiva): compartilham similaridades com *Shigella*, apresentando os genes ipa (IpaA, IpaB, IpaC, IpaD e IpaH), que codificam proteínas envolvidas na invasão de células epiteliais, escape de fagossomos e reorganização do citoesqueleto do hospedeiro. Esses mecanismos permitem à bactéria penetrar, sobreviver e se multiplicar dentro das células intestinais (Lagerqvist, 2020);

-EAEC (Enteroagregativa): expressam fímbrias agregativas AAF (aafA, aggA) e o regulador AggR, os quais promovem a formação de biofilme e uma adesão agregativa à mucosa intestinal. Produzem ainda toxinas como EAST1 e dispersina (aap), que contribuem para o dano epitelial, aumento da secreção intestinal e inflamação local (Dias, 2020);

-DAEC (Difusamente Aderente): caracterizado pela presença de adesinas Afa/Dr, responsáveis por uma aderência difusa às células epiteliais e pela ativação de respostas inflamatórias, como a indução de IL-8. Além disso, expressam toxinas SPATE (como sat, pet, sigA e pic), que danificam o epitélio intestinal e destroem as junções celulares (Chellapandi, 2019);

-AIEC (Aderente-Invasiva): apresentam fímbrias tipo I (fimH), que promovem aderência e invasão de células epiteliais e macrófagos. Também utilizam sideróforos e mecanismos de resposta ao estresse para sobreviver e se replicar intracelularmente, permitindo colonização persistente e inflamação crônica (Barrios, 2020).

Se observada a tabela de patógenos prioritários da OMS de 2024, é possível notar que a *E. coli* resistente a terceira geração de cefalosporina, que estava em quarto lugar, passou a ocupar o segundo lugar no ranking de prioridade em 2024 e a *E. coli* resistente a carbapenêmicos, que antes ocupava a décima posição, passou a ocupar a quinta posição. Essa mudança evidencia o crescente impacto e a relevância dessa bactéria no contexto da saúde pública global.

Pseudomonas aeruginosa

Pseudomonas aeruginosa é uma bactéria oportunista Gram-negativa pertencente à família *Pseudomonadaceae*, que foi descrita pela 1º vez em 1882 pelo farmacêutico francês Carle Gessard (Diggle, 2019). Este organismo é frequentemente encontrado em águas naturais, como lagos e rios, em concentrações de 10/100 mL a >1.000/100 mL (Mena, 2009). Também pode ser encontrado no ambiente hospitalar, onde pode se proliferar em superfícies e equipamentos, tornando-se um risco significativo para pacientes internados.

A prevalência da *P. aeruginosa* em ambientes de saúde a torna uma preocupação constante, especialmente em unidades de terapia intensiva, onde os pacientes estão mais vulneráveis a infecções nosocomiais. Essa bactéria está frequentemente associada a infecções graves, especialmente em pacientes imunocomprometidos, como aqueles com câncer, HIV/AIDS ou submetidos a transplantes, que apresentam uma maior suscetibilidade a infecções devido à fragilidade de seu sistema imunológico (Silva, 2015).

É amplamente reconhecida por sua elevada capacidade de causar infecções em indivíduos imunocomprometidos. Possui motilidade associada à presença de um flagelo monotríquio, o que lhe confere eficiente deslocamento em ambientes aquáticos e úmidos. Além disso, a *P.aeruginosa* não é formadora de esporos, e é aeróbica estrita (Gonçalves, 2021). Assim como a *K.pneumoniae* e *E.coli* citadas anteriormente, a *P.aeruginosa* foi colocada na lista da OMS das bactérias de importância para saúde pública, devido a sua resistência aos antibióticos, principalmente carbabenêmicos (figura 2).

P.aeruginosa causa uma ampla variedade de sintomas clínicos, incluindo endocardite em válvulas protéticas e em usuários de drogas intravenosas, infecções respiratórias inferiores e bacteremia em pessoas imunossuprimidas, meningite e abscessos cerebrais, úlceras de córnea, ceratite, oftalmia neonatal, abscesso escleral e conjuntivite (Meredith, 2006).

Outro ponto importante é que algumas cepas de *P.aeruginosa* são produtoras de pioverdina, um sideróforo que tem a principal função de adquirir ferro para o desenvolvimento bacteriano em situações de escassez desse metal. Durante a infecção, a pioverdina pode se translocar para dentro da célula, principalmente nas células epiteliais e nos tecidos onde a bactéria está colonizando, como nos pulmões de um paciente com fibrose cística. Ao se ligar no ferro intracelular, a pioverdina causa danos às mitocôndrias, causando autofagia e disfunção tecidual (Kang, et al. 2018).

A capacidade de formar biofilme pela *P.aeruginosa* aumenta a resistência aos antimicrobianos. Cerca de 10% das cepas de *P. aeruginosa* são resistentes a antibióticos e respondem por 8% dos distúrbios do trato urinário e pneumonia (Haidar, et al, 2024).

Dos mecanismos de resistência já conhecidos, podemos citar o sistema QS de que consiste em dois circuitos completos que envolvem sinais de lactona acil-homoserina e um terceiro sistema que usa sinais de quinolona. Juntos, esses três circuitos QS regulam a expressão de centenas de genes, muitos dos quais codificam fatores de virulência e favorecem a comunicação entre as células “quorum-sensing” (Miranda, et al, 2022).

Algumas cepas de *P. aeruginosa* possuem como mecanismo de defesa, as bombas de efluxo, que reconhece e transporta substâncias, como os antibióticos, formando um poro na membrana externa da bactéria e eliminando a substância para o meio externo e impedindo sua ação contra a bactéria. As bombas de efluxo da família ABC são relatadas como envolvidas na exportação de metais de transição em grandes patógenos humanos como *Pseudomonas aeruginosa*, a funcionalidade diversa dos transportadores ABC os torna um alvo atraente para o desenvolvimento de medicamentos antibacterianos (Gaurav, et al, 2023).

Salmonella typhi

As *Salmonella* pertencem à família Enterobacteriaceae, morfologicamente são bacilos Gram negativos, geralmente móveis flagelados, anaeróbios facultativos, caracterizados pelos抗ígenos O, H e Vi, capazes de formar ácido e, na maioria das vezes, gás a partir da glicose, com exceção de *S.typhi*, *S.pullorum* e *S.gallinarum* ($\leq 5\%$ produzem gás) (Brasil, Ministério da Saúde 2011). Existem mais de 1.800 sorovares conhecidos os quais possuem classificação atual considerando- os espécies distintas (Giannella, 1996).

A salmonelose não tifoide é uma doença mundial que afeta humanos e animais. Os animais são o principal reservatório, e a doença geralmente é transmitida por alimentos, embora possa ser transmitida de pessoa para pessoa. As *Salmonella* sp que causam a febre tifoide e outras febres entéricas se espalham principalmente de pessoa para pessoa pela via fecal-oral e não possuem reservatórios animais significativos. Portadores humanos assintomáticos (“Marias tifoides”) podem transmitir a doença (Giannella, 1996).

A *Salmonella* sp. é eliminada em grande número nas fezes, contaminando o solo e a água. A sobrevida no meio ambiente pode ser muito longa, em particular na matéria orgânica. Pode permanecer viável no material fecal por longo período (anos), particularmente em fezes secas, podendo resistir mais de 28 meses nas fezes de aves, 30 meses no estrume bovino, 280 dias no solo cultivado e 120 dias na pastagem, sendo ainda encontrada em efluentes de água de esgoto, como resultado de contaminação fecal (Brasil, Ministério da Saúde, 2011). Clinicamente, a salmonelose varia desde a gastroenterite comum por *Salmonella* (diarreia, cólicas abdominais e febre) até febres entéricas (incluindo febre tifoide), que são doenças sistêmicas febris com risco de vida e que requerem antibioticoterapia imediata. Ocorrem infecções focais e um estado de portador assintomático. A forma mais comum de salmonelose é uma gastroenterite autolimitada e não complicada (Giannella, 1996).

Tal doença, foi descrita pela primeira vez em 1873, por William Budd, ao detectar que, águas contaminadas com fezes era o fator responsável pelo alastramento da doença, mas, não conseguiu identificar o microrganismo causador. No ano de 1879, Karl Joseph Eberth identificou o bacilo, após isolá-lo de linfonodos abdominais e do baço (Gryglewski et al., 2020).

Quatro medicamentos (azitromicina, ceftriaxona, ciprofloxacino e amoxicilina) são comumente usados para tratar infecções por *Salmonella*. A azitromicina e a ceftriaxona foram mais eficazes no tratamento de infecções por *Salmonella* com base no tempo de internação do paciente no hospital e na taxa de resolução da febre. As fluoroquinolonas também são eficazes no tratamento da infecção por *Salmonella*, mas não são aprovadas para uso em crianças. A azitromicina foi considerada a escolha preferida dos médicos para infecção por *Salmonella* devido ao seu menor desenvolvimento de resistência. Além disso, a ciprofloxacina é conhecida por ter potenciais efeitos anti-biofilme (SIVANANDY, P. et al., 2024).

Assim como em outros bacilos Gram-negativos, o envelope celular da *Salmonella* sp. contém uma estrutura complexa de lipopolissacarídeo (LPS) que é liberada na lise da célula e, em certa medida, durante a cultura. A fração lipopolissacáridica pode funcionar como uma endotoxina e pode ser importante na determinação da virulência dos organismos (Giannella, 1996).

Patógenos de alta prioridade, como *Salmonella* e *Shigella*, representam uma carga particularmente alta em países de baixa e média renda (OMS, 2024). *Salmonella typhi* resistente a fluoroquinolonas é listada pela OMS como 'Patogéno de prioridade crítica' e, ocupa o sétimo lugar da lista. Isso se deve a alguns mecanismos de virulência que *S. typhi* possui:

Antígeno Vi, SPI-1 e SPI-2: O antígeno Vi interfere nas vias de sinalização pró-inflamatórias em macrófagos, células epiteliais microdobradas e células dendríticas, contribuindo para a evasão do sistema imunológico do hospedeiro. Enquanto o SPI-1 e seus efetores facilitam a invasão das células epiteliais, o SPI-2 e seus efetores são fundamentais para a sobrevivência dentro das células, a multiplicação bacteriana e a indução de apoptose, assegurando a persistência da bactéria em vacúolos intracelulares (SCVs). A combinação desses mecanismos permite que *S. typhi* se espalhe sistemicamente sem desencadear respostas inflamatórias intensas e, em alguns casos, estabeleça portadores crônicos assintomáticos (Schadich et al 2016);

Bombas de efluxo: Dentre a família de nodulação-divisão de resistência (RND), está a bomba de efluxo AcrAB-TolC, expressa por algumas cepas de *Salmonella typhi* e, sua superexpressão, é responsável por conferir resistência a antibióticos pertencentes a classe das fluoroquinolonas. Tal transportador é o responsável pela existência de cepas multirresistentes a este medicamento (Zhou et al., 2024);

Formação de biofilme: A formação de biofilme por *Salmonella typhi*, implica no aumento da replicação bacteriana e de sua carga patogênica além de favorecer a tolerância a medicamentos e proteção contra o sistema imune, incluindo o sistema complemento, anticorpos e fagocitose por macrófagos (Jahan et al., 2022). *S.typhi* possui a capacidade de formar biofilmes em cálculos presentes na vesícula biliar de seu hospedeiro, a partir da presença da bile, de forma a se manter protegida de ação da bile e de antibióticos, aumentando sua persistência crônica (Prouty et al., 2002).

Enterobacter hormaechei

Enterobacter hormaechei é uma bactéria Gram-negativa, anaeróbia facultativa (Pieter de Maayer et al., 2025), descrita em 1989 como membro da família *Enterobacteriaceae* (O'hara et al., 1989). Esta espécie integra o complexo *Enterobacter cloacae* (CEC), que apresenta heterogeneidade genômica e atualmente é composto por sete espécies: *E. cloacae*, *E. hormaechei*, *E. asburiae*,

E. kobei, *E. nimipressuralis*, *E. mori* e *E. carcinogenus*. Dentre elas *E. cloacae* e *E. hormaechei* são os patógenos humanos mais clinicamente relevantes (Ferreira et al., 2024; Johnnet et al., 2023).

As espécies pertencentes ao CEC estão amplamente distribuídas no meio ambiente (água, solo e esgoto) e fazem parte da microbiota entérica de animais e de seres humanos (Godmer et al., 2021; Mezzatesta; Gona; Stefaní, 2012). *E. hormaechei* é considerada um patógeno oportunista, associada a infecções nosocomiais, principalmente em pacientes imunocomprometidos e recém-nascidos (Wenger et al., 1997; Yeh et al., 2022). Além disso, integra o grupo de patógenos ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp.), reconhecido como causa principal de infecções hospitalares multirresistentes (Liao et al., 2022; John et al., 2023). Está associada a infecções do trato urinário, trato respiratório, sistema nervoso central, sistema osteoarticular, sistema cardiovascular, infecções associadas a dispositivos hospitalares como cateteres e ventiladores, além de bactеремia e sepse, realçando a sua relevância clínica (Martyna et al., 2025; Ramirez & Giron, 2023; Salmiyan et al., 2020).

E. hormaechei possui versatilidade metabólica e múltiplos mecanismos de resistência, além disso, algumas de suas cepas possuem fatores de virulência como:

-Produção de β-lactamase e de carbapenemase: Por serem capazes de hidrolisar alguns antibióticos, conferem resistência a carbapenêmicos, penicilinas, cefalosporinas e monobactâmicos, apresentando um desafio significante para os tratamentos hospitalares (Logan, 2012; Martínez-Martínez, 2022; Leighton et al., 2024);

-Alteração da membrana: Uma amostra clínica de *E. hormaechei*, isolada de modelo murino, não apresentou os genes de porinas *ompC* e *ompD*, que são os responsáveis pela entrada de carbapenêmicos, o isolado natural, deficiente em *ompC* e *ompD*, foi resistente a carbapenêmicos, enquanto outras amostras que possuem as porinas são sensíveis ao carbapenêmico (Perault et al., 2025);

-Atividade de bombas de efluxo: A superexpressão dos genes *acrA* e *acrB* que codificam a bomba de efluxo *AcrAB-TolC* contribui para resistência antibiótica em isolados clínicos de *Enterobacteriaceae*. Aumenta a resistência a uma ampla gama de antibióticos, devido a não especificidade dos substratos que podem ser expulsos pela bomba de efluxo (Sekar et al., 2022);

-Cápsula polissacarídica: Um estudo utilizando modelo murino comparou uma cepa de *Enterobacter hormaechei* sensível e outra resistente ao soro humano, que possui proteínas do sistema complemento, uma primeira linha de defesa contra patógenos. Observou-se que a cápsula polissacarídica da cepa resistente atua como barreira física contra a ação antimicrobiana do sistema complemento, conferindo proteção contra a atividade antibacteriana do soro humano. Na cepa resistente a expressão do gene *wzy* confere resistência sérica, impedindo a deposição de proteínas do complemento na superfície bacteriana, inibindo a fagocitose pelos neutrófilos humanos, o que tornou a bactéria virulenta (John et al., 2023); -Produção de biofilme: Infecções causadas por *Enterobacter* spp., também estão associadas à formação de biofilmes em várias superfícies, incluindo superfícies abióticas, como os dispositivos médicos. De acordo com Martyna et al. (2025), os genes *fimA*, *csgA*, *csgD* e *sdiA*, associados à formação de biofilmes presentes em cepas de *E. hormaechei*, às tornam capazes de produzir biofilmes em cateteres urológicos;

-Produção de sideróforos: Algumas cepas exibem ainda alta virulência e ampla resistência, possuindo genes codificadores de sideróforos, importantes para captação de ferro necessária à sobrevivência e ao estabelecimento de infecções (HUANG et al., 2023).

Devido à combinação de multirresistência e fatores de virulência, *E. hormaechei* representa uma crescente ameaça à saúde pública, sendo classificada pela OMS como parte do grupo de patógenos prioritários ocupando a 12º posição com espécies de *Enterobacter* resistentes a carbapenêmicos e 15º com espécies de terceira geração resistentes a cefalosporina nesta lista (OMS, 2024). Essa classificação reforça a necessidade urgente de desenvolver novas terapias antimicrobianas e implementar medidas rigorosas de controle de infecção hospitalar voltadas à contenção de *E. hormaechei*.

ESTRATÉGIAS GERAIS E ABORDAGENS INOVADORAS PARA ENFRENTAR A RESISTÊNCIA EM BACTÉRIAS GRAM-NEGATIVAS: PERSPECTIVAS FUTURAS

O aumento da resistência antimicrobiana observado em bactérias Gram-negativas tem impulsionado a busca por estratégias terapêuticas capazes de contornar os mecanismos clássicos de resistência (Mohammadzadeh et al.2025), como a produção de β -lactamases, a formação de biofilmes e o acionamento de bombas de efluxo. Diversas abordagens vêm sendo estudadas, abrangendo desde o uso racional de antimicrobianos até terapias baseadas em biotecnologia.

Uma das estratégias mais promissoras é a terapia fágica, que utiliza bacteriófagos específicos para lisar bactérias multirresistentes. Os bacteriófagos são vírus que infectam apenas um tipo de espécie bacteriana ou até mesmo uma única cepa (Kasman e Porter, 2022). Estudos recentes sugerem que a combinação de fagos com antibióticos pode ter efeitos sinérgicos de forma a aumentar a replicação do vírus e eficácia microbiana reduzindo o desenvolvimento de resistência aos medicamentos (Liu et al., 2022).

Yang et al (2025) relataram o uso de bacteriófagos para tratar uma infecção pulmonar grave em um idoso de 83 anos, causada por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenêmicos, *Klebsiella pneumoniae* multirresistente e *Candida albicans*. O paciente foi tratado com um coquetel de fagos específicos de *P.aeruginosa* e, em 90 dias foi constatado a redução significativa do derrame pleural em ambos os pulmões.

Os fagos podem penetrar em biofilmes e replicar-se no interior das colônias bacterianas, destruindo camadas que geralmente impedem a ação de antibióticos. Esse fato é observado no trabalho de El-Atrees et al (2022) que analisaram a atividade anti-biofilme de bactériofagos que infectam *Enterococcus faecalis* e, observaram que, os fagos eram capazes de reduzir o biofilme pré-formado (71- 80%), formados (38,02 – 45,7%) reduzindo também as células bacterianas aderidas a cateteres urinários. Esses resultados reforçam o potencial dos fagos não apenas como agentes líticos, mas também como ferramentas eficazes para o controle de biofilmes associados a infecções persistentes e dispositivos médicos.

Apesar disso, bactérias também conseguem se tornar resistentes a fagos através de alguns mecanismos, sendo o mais conhecido o sistema CRISPR-Cas, um sistema imunológico adaptativo que confere resistência a infecções virais. Ao integrar segmentos curtos de genomas virais em seus próprios genomas, bactérias e arqueas desenvolvem uma memória molecular que lhes permite montar uma resposta rápida e direcionada a desafios virais subsequentes, atuando de forma análoga ao sistema imune adaptativo de organismos eucariontes (Navarro et al 2025). Nesse

mesmo contexto, os avanços em engenharia genética vêm permitindo a criação de fagos modificados, capazes de carregar genes líticos adicionais ou sistemas CRISPR-Cas direcionados a genes de resistência, visando superar limitações das aplicações convencionais de fagos, como o crescimento exponencial e a evolução natural, tornando a abordagem ainda mais potente e específica, como foi feito na pesquisa de Song et al. (2023) que, modificaram o fago PHB20, específico de *E.coli*, substituindo uma ORF que codificava uma proteína de fibra de cauda por outra e, constataram que modificado é capaz de infectar tanto o hospedeiro original como novas cepas de *E. coli* resistentes, ampliando o espectro e potencial terapêutico.

Outra linha emergente envolve o desenvolvimento de inibidores de bombas de efluxo, moléculas capazes de bloquear os sistemas de extrusão de antibióticos, restaurando a sensibilidade de cepas resistentes. Compostos naturais, como alcaloides, flavonoides e terpenoides, além de análogos sintéticos, têm demonstrado potencial em inibir complexos RND e ABC, amplamente distribuídos entre bacilos Gram-negativos como a pesquisa de Zhu et al (2025) que, sintetizaram 36 compostos a base de quinolina e os analisaram como potenciais inibidores de bombas de efluxo (EPI's) em cepas multirresistentes de *Acinetobacter baumannii* e, constataram que, modificações estruturais na posição C-7 da quinolina são cruciais para a inibição da bomba AdeFGH, principal alvo identificado. Além disso, a presença de bromo, anéis heteroaromáticos e átomos de nitrogênio favoreceu interações hidrofóbicas estáveis com o sítio ativo da bomba, resultando em uma redução significativa da concentração inibitória mínima (CIM) de antibióticos como o cloranfenicol. Esses compostos não apresentaram toxicidade relevante nem interferiram no crescimento bacteriano, reforçando seu potencial como adjuvantes terapêuticos promissores no combate a cepas multirresistentes de *A. baumannii*.

A fagoterapia vem sendo aplicada com sucesso em diversos países, com destaque para Geórgia e Polônia. Na Geórgia, o tradicional Instituto Eliava, em Tbilisi, mantém o foco em uso clínico contínuo de bacteriófagos, isolados ou combinados com antibióticos, no tratamento de infecções crônicas de feridas, osteomielites e infecções pulmonares (Dadiani, 2024). A Polônia foi um dos países que não abandonou a fagoterapia com o surgimento da penicilina e, atualmente é considerada um modelo em terapias fágicas; em 2005, inaugurou a primeira Unidade de Terapia Intensiva (UTI) com o foco em fagoterapia eticamente aprovada na Europa, essa UTI recebeu o nome de instituto Hirsfeld que, até o momento, já tratou mais de 700 pacientes com o uso de fagos (Zaczek et al., 2020).

Por fim, abordagens genéticas e imunoterapêuticas, como o uso de sistemas baseados em CRISPR-Cas para deletar genes de resistência ou modular a expressão de fatores de virulência, têm mostrado resultados promissores em modelos experimentais. Jia et al (2024) forneceram plasmídeos CRISPR/Cas9 a *P.aeruginosa*

e *A.baumannii*, que são bactérias multirresistentes, carreado por vesículas híbridas catiônicas biomiméticas (BCVs) preparadas a partir de lipídios catiônicos e derivados homólogos de membrana bacteriana e, observaram uma alta eficiência bactericida pelo modelo.

Existem relatos de uma empresa na Alemanha voltadas para o desenvolvimento tecnológico que, desenvolveu, no ano de 2023, uma pesquisa voltada para a terapia fágica baseada em CRISPR visando *Escherichia coli* no trato gastrointestinal, a pesquisa estava em fase clínica 1 e, contou com 36 voluntários. A empresa desenvolveu o medicamento SNIPR001 que é um coquetel contendo quatro bacteriófagos modificados a partir de CRISPR/Cas e, técnica utilizada para garantir a especificidade em *E.coli* incluindo cepas multirresistentes. O medicamento foi formulado pensando em tratar seres humanos com cânceres hematológicos passando por transplantes de células tronco e que são susceptíveis a infecções. Nesta a pesquisa o foco era verificar o perfil de segurança e a farmacodinâmica do medicamento. Constataram que, o medicamento é tolerável pelo organismo por sete dias quando administrados por via oral, apresentando apenas leves efeitos colaterais com capacidade de reduzir numericamente a contagem de *E.coli* no intestino (Chris Dall., 2023).

Somadas às políticas globais de vigilância, controle de infecções e uso racional de antibióticos, essas estratégias representam a fronteira da medicina antimicrobiana contemporânea.

CONCLUSÃO

A resistência microbiana em bactérias Gram-negativas se tornou um dos fenômenos mais alarmantes da atualidade, configurando uma crise global de saúde pública que ameaça reverter décadas de avanços terapêuticos. O aumento da incidência de cepas multirresistentes junto à escassez de novos antimicrobianos eficazes, tem transformado infecções que eram tratáveis em desafios clínicos de elevada complexidade e mortalidade. A combinação entre modelamento genético, mecanismos adaptativos e disseminação horizontal de genes de resistência favorece o rápido surgimento de cepas resistentes, que se alastram com facilidade em ambientes hospitalares, comunitários e agropecuários.

Os principais mecanismos de resistência observados nas bactérias Gram- negativas, como a produção de beta lactamases de amplo espectro, a superexpressão de bombas de efluxo, a formação de biofilmes e a modificação de alvos moleculares, representam sistemas altamente eficientes de defesa e resistência, proporcionando a essas bactérias, a habilidade de neutralizar a ação de múltiplos fármacos simultaneamente. A análise de patógenos de relevância clínica, como *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi* e *Enterobacter hormaechei*, evidencia

não apenas a diversidade de mecanismos moleculares envolvidos, mas também a capacidade dessas espécies em se adaptar em diferentes ambientes e persistirem em condições adversas.

Em face deste cenário, o enfrentamento da resistência bacteriana exige diferentes e novas abordagens, que envolvam tanto a inovação científica quanto o uso racional dos recursos terapêuticos disponíveis. O desenvolvimento de terapias alternativas, como a fagoterapia, o uso de inibidores de bombas de efluxo, os compostos antivirulência e as ferramentas de edição genética baseadas no sistema CRISPR-Cas, mostram-se como uma das frentes potencialmente promissoras em restaurar a sensibilidade de cepas resistentes e ampliar o arsenal antimicrobiano. Em consonância, estratégias de prevenção, como o controle rigoroso de infecções hospitalares, a vigilância epidemiológica, a educação sanitária e a restrição do uso de antibióticos em humanos e animais, são essenciais para conter a disseminação global dos genes de resistência.

Conclui-se que, compreender e monitorar os mecanismos de resistência em bactérias Gram-negativas é fundamental não apenas para o manejo clínico adequado das infecções, mas também para o desenvolvimento de políticas públicas de saúde que assegurem o uso sustentável dos antimicrobianos. O futuro do combate às superbactérias depende de uma aliança entre pesquisa científica, inovação tecnológica e responsabilidade social, de modo a garantir que o avanço da resistência não ultrapasse a capacidade humana de enfrentá-la.

REFERÊNCIAS

- ASHURST, J. V.; DAWSON, A. Pneumonia por Klebsiella. [Atualizado em 20 de julho de 2023]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; jan. 2025. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519004/>. Acesso em: 15 out. 2025.
- BARRIOS-VILLA, E. et al. Comparative genomics of a subset of Adherent/Invasive Escherichia coli strains isolated from individuals without inflammatory bowel disease. *Genomics*, Amsterdam, v. 112, n. 2, p. 1813-1820, mar. 2020. DOI: 10.1016/j.ygeno.2019.10.013. Acesso em: 15 out. 2025.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resistência aos antimicrobianos é coisa séria! Brasília: Anvisa, 19 nov. 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2024/resistencia-aos-antimicrobianos-e-coisa-seria>. Acesso em: 15 out. 2025.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual técnico de diagnóstico laboratorial de *Salmonella* spp. Brasília: Ministério da Saúde, 2011. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_tecnico_d. Acesso em: 15 out. 2025.

CENTELEGHE, I. et al. Klebsiella pneumoniae survives on surfaces as a dry biofilm. *Am J Infect Control*, St. Louis, v. 51, n. 10, p. 1157-1162, out. 2023. DOI: 10.1016/j.ajic.2023.02.009. Epub 2023 Mar 11. PMID: 36907360. Acesso em: 15 out. 2025.

CHAGAS, A. L. D. et al. Co-Infection of SARS-CoV-2 and Klebsiella pneumoniae: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)*, Basel, v. 14, n. 11, p. 1149, 30 maio 2024. DOI: 10.3390/diagnostics14111149. PMID: 38893674; PMCID: PMC11171625. Acesso em: 15 out. 2025.

CHELLAPANDI, K. et al. Diffusely Adherent *E. coli* Burden in Low Socio-Economic Pediatric Population. *J. Med. Bacteriol.*, v. 8, p. 44–55, 2019. Acesso em: 15 out. 2025.

DADIANI, M. Experience of Eliava Phage Therapy Center in the treatment of respiratory infections. In: THE ERS CONGRESS 2024, Vienna. [2024]. Disponível em: https://channelersnet-org.translate.goog/media-113234-experience-of-eliava-phage-therapy-center-in-the-treatment-of-respiratory-infections?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=pt-BR&_x_tr_hl=pt-BR&_x_tr_pto=sc. Acesso em: 15 out. 2025.

DALL, C. CRISPR-based phage therapy shows promise in first human trial. CIDRAP, Minneapolis, maio 2023. Disponível em: https://www.cidrap.umn.edu.translate.goog/antimicrobial-stewardship/crispr-based-phage-therapy-shows-promise-first-human-trial?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=pt-BR&_x_tr_hl=pt-BR&_x_tr_pto=sc. Acesso em: 15 out. 2025.

DIAS, R. C. et al. Analysis of the virulence profile and phenotypic features of typical and atypical enteroaggregative *Escherichia coli* (EAEC) isolated from diarrheal patients in Brazil. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, Lausanne, v. 10, p. 144, 2020. Acesso em: 15 out. 2025.

DIGGLE, S. P.; WHITELEY, M. Microbe Profile: *Pseudomonas aeruginosa*: opportunistic pathogen and lab rat. *Microbiology*, v. 166, n. 1, p. 30–33, 10 out. 2019. DOI: 10.1099/mic.0.000860. Acesso em: 8 out. 2025.

DONNENBERG, M. *Escherichia coli*: Pathotypes and Principles of Pathogenesis. New York, NY, USA: Academic Press, 2013. Disponível em: https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=wcvvJF_LhPwC&oi=fnd&pg=PP1&ots=JCBPTGacvs&sig=Vle24a7IWL5KihAVg4bXhPXLdbg&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false. Acesso em: 15 out. 2025.

DUMANCAS, G. Penicillins. In: LAGE, T. C. (ed.). *Encyclopedia of Food Safety*. Waltham: Academic Press, 2014. p. 433-437. DOI: 10.1016/B978-0-12-386454-3.00764-8. Acesso em: 15 out. 2025.

EL-ATREES, D. M. et al. Caracterização e atividade antibiofilme de bacteriófagos contra isolados de *Enterococcus faecalis* do trato urinário. *Sci Rep*, London, v. 12, p. 13048, 2022. DOI: 10.1038/s41598-022-17275-z. Acesso em: 14 out. 2025.

ELSHAMY, A. A.; ABOSHANAB, K. M. A review on bacterial resistance to carbapenems: epidemiology, detection and treatment options. Future science OA, London, v. 6, n. 3, FSO438, 2020. DOI: 10.2144/fsoa-2019-0098. Acesso em: 14 out. 2025.

FANG, Y. et al. Genomic Characteristics of a Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Co-Carrying blaNDM-5 and blaKPC-2 Capsular Type KL25 Recovered from a County Level Hospital in China. Infect Drug Resist, Auckland, v. 17, p. 3979- 3987, 14 set. 2024. DOI: 10.2147/IDR.S479560. Acesso em: 14 out. 2025.

FERREIRA. OMS estima que a partir de 2050 superbactérias irão matar mais que cânceres. OlharDigital,2024.Disponível em: <https://olhardigital.com.br/2024/07/24/medicina-e-saude/oms-estima-que-a-partir-de-2050-superbacterias-irao-matar-mais-que-canceres/>. Acesso em: 10 out. 2025.

FERREIRA, C. M. et al. Whole-Genome Analysis of Extensively Drug-Resistant *Enterobacter hormaechei* Isolated from a Patient with Non-Hodgkin's Lymphoma. Genes, Basel, v. 15, n. 6, p. 814, 20 jun. 2024. DOI: 10.3390/genes15060814. Acesso em: 15 out. 2025.

FLECKENSTEIN, J. M.; KUHLMANN, F. M. Enterotoxigenic *Escherichia coli* Infections. Curr Infect Dis Rep, v. 21, n. 9, 2019. DOI: 10.1007/s11908-019-0665-x. Acesso em: 15 out. 2025.

GAURAV, A. et al. Role of bacterial efflux pumps in antibiotic resistance, virulence, and strategies to discover novel efflux pump inhibitors. Microbiology (Reading, England), Reading, v. 169, n. 5, 001333, 2023. DOI: 10.1099/mic.0.001333. Acesso em: 8 out. 2025.

GIANNELA, R. A. Salmonela. In: BARÃO, S. (ed.). Microbiologia Médica. 4. ed. Galveston (TX): Seção Médica da Universidade do Texas em Galveston, 1996. Cap. 21. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8435/>. Acesso em: 9 out. 2025.

GODMER,A.etal. Revisiting Species Identification within the *Enterobacter cloacae* Complex by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry. Microbiology Spectrum, Washington, v. 9, n. 1, 3 set. 2021. DOI: 10.1128/spectrum.00661-21. Acesso em: 10 out. 2025.

GONÇALVES, B. S.; GOULART, N. S. S. Principais aspectos de *Pseudomonas aeruginosa* - Revisão Bibliográfica. 2021. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, Goiás,2021.Disponível em: <https://repositorio.pucgoias.edu.br/jspui/bitstream/123456789/1554/1/REPOSIT%C3%93RIO%20-%20TCC%20Bianca%20e%20Na%C3%A1lia%202021%201.pdf>. Acesso em: 5 out. 2025.

GRYGLEWSKI, R. W.; CHLIPALA, M. *Salmonella Typhi* - historical perspective of discovery and forgotten contribution of Polish anatomopathology. Folia Med Cracov, Cracóvia, v. 60, n. 1, p. 25-32, 2020. DOI: 10.24425/fmc.2020.133483. PMID:32658209. Acesso em: 5 out. 2025.

GUERRA, M. E. S. et al. Klebsiella pneumoniae Biofilms and Their Role in Disease Pathogenesis. Frontiers in cellular and infection microbiology, Lausanne, v. 12, 877995, 2022. DOI: 10.3389/fcimb.2022.877995. Acesso em: 6 out. 2025.

GUIMARÃES et al. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. Química Nova, São Paulo, v. 33, n. 3, p. 667-674, 2010. DOI: 10.1590/S0100-4042201000300035. Acesso em: 5 out. 2025.

HAIDAR, A. et al. Biofilm formation and antibiotic resistance in Pseudomonas aeruginosa. The Microbe, v. 3, 100078, 2024. DOI: 10.1016/j.microb.2024.100078. Acesso em: 7 out. 2025.

HUANG, Y. et al. Phenotypic and Genomic Characterization of ST133 Siderophore- Encoding Extensively Drug-Resistant Enterobacter hormaechei. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington, v. 67, n. 4, 15 mar. 2023. DOI: 10.1128/aac.01737-22. Acesso em: 6 out. 2025.

HUSNA, A. et al. Extended-Spectrum β-Lactamases (ESBL): Challenges and Opportunities. Biomedicines, Basel, v. 11, n. 11, 2937, 2023. DOI: 10.3390/biomedicines11112937. Acesso em: 15 out. 2025.

IDALIA, V.-M. N.; BERNARDO, F. Escherichia coli as a Model Organism and Its Application in Biotechnology. In: Escherichia coli as a Model Organism. InTech, 2017. DOI: 10.5772/67306. Acesso em: 10 out. 2025.

INCIR, İ.; KAPLAN, Ö. Escherichia coli as a versatile cell factory: Advances and challenges in recombinant protein production. Protein Expression and Purification, San Diego, v. 219, 106463, jul. 2024. DOI: 10.1016/j.pep.2024.106463. Acesso em: 11 out. 2025.

JAHAN, F. et al. The Complex Mechanism of the *Salmonella typhi* Biofilm Formation That Facilitates Pathogenicity: A Review. International journal of molecular sciences, Basel, v. 23, n. 12, 6462, 2022. DOI: 10.3390/ijms23126462. Acesso em: 11 out. 2025.

JIA, X. et al. Gene editing tool-loaded biomimetic cationic vesicles with highly efficient bacterial internalization for in vivo eradication of pathogens. J Nanobiotechnology, London, v. 22, n. 1, 787, 22 dez. 2024. DOI: 10.1186/s12951-024-03065-4. Acesso em: 15 out. 2025.

KANG, D. et al. Pyoverdine, a siderophore from *Pseudomonas aeruginosa*, translocates into *C. elegans*, removes iron, and activates a distinct host response. Virulence, Londres, v. 9, n. 1, p. 804-817, 31 dez. 2018. DOI: 10.1080/21505594.2018.1449508. Acesso em: 5 out. 2025.

- KASMAN, L. M.; PORTER, L. D. Bacteriófagos. [Atualizado em 26 de setembro de 2022]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; jan. 2025. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov.translate.goog/books/NBK493185/?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=pt-BR&_x_tr_hl=pt-BR&_x_tr_pto=sc. Acesso em: 15 out. 2025.
- KIM, D. et al. Structural Insights for β -Lactam Antibiotics. *Biomolecules & therapeutics*, Seul, v.31, n.2, p.141–147, 2023. DOI: 10.4062/biomolther.2023.008. Acesso em: 15 out. 2025.
- LAGERQVIST, N. et al. Outbreak of gastroenteritis highlighting the diagnostic and epidemiological challenges of enteroinvasive Escherichia coli, County of Halland, Sweden, November 2017. *Eurosurveillance*, Solna, v. 25, 1900466, 2020. Acesso em: 14 out. 2025.
- LEIGHTON, E. A. et al. A Multidrug-Resistant Extended-Spectrum Beta-Lactamase (ESBL)-Producing Enterobacter hormaechei Strain from Mixed Sprouts. *Current Microbiology*, New York, v. 81, n. 5, 9 abr. 2024. DOI: 10.1007/s00284-024-03663-3. Acesso em: 13 out. 2025.
- LEPE, J. A.; MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, L. Resistance mechanisms in Gram-negative bacteria. *Medicina Intensiva* (English Edition), Barcelona, v. 46, n. 7, p. 392–402, jul. 2022. DOI: 10.1016/j.medine.2022.05.004. Acesso em: 12 out. 2025.
- LI, J. et al. The Global Burden of Klebsiella pneumoniae-Associated Lower Respiratory Infection in 204 Countries and Territories, 1990–2021: Findings from the Global Burden of Disease Study 2021. *PLoS One*, São Francisco, v. 20, n. 5, e0324151, 2025. DOI: 10.1371/journal.pone.0324151. Acesso em: 12 out. 2025.
- LIAO, W. et al. High prevalence of colistin resistance and mcr-9/10 genes in Enterobacter spp. in a tertiary hospital over a decade. *International Journal of Antimicrobial Agents*, Amsterdam, v. 59, n. 5, 106573, maio 2022. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2022.106573. Acesso em: 15 out. 2025.
- LIU, C. et al. Phage-Antibiotic Therapy as a Promising Strategy to Combat Multidrug-Resistant Infections and to Enhance Antimicrobial Efficiency. *Antibiotics* (Basel, Switzerland), Basel, v. 11, n. 5, 570, 2022. DOI: 10.3390/antibiotics11050570. Acesso em: 15 out. 2025.
- LIU, H. Y.; PRENTICE, E. L.; WEBBER, M. A. Mecanismos de resistência antimicrobiana em biofilmes. *npj Antimicrob Resist*, Londres, v. 2, 27, 2024. DOI: 10.1038/s44259-024-00046-3. Acesso em: 13 out. 2025.
- LOGAN, L. K. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: An Emerging Problem in Children. *Clinical Infectious Diseases*, Oxford, v. 55, n. 6, p. 852–859, 14 jun. 2012. DOI: 10.1093/cid/cis543. Acesso em: 14 out. 2025.

MARTIN, R. M.; BACHMAN, M. A. Colonization, Infection, and the Accessory Genome of *Klebsiella pneumoniae*. *Front Cell Infect Microbiol*, Lausanne, v. 8, 4, 22 jan. 2018. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00004. Acesso em: 15 out. 2025.

MARTYNA CIESLIK et al. Fighting biofilm: bacteriophages eliminate biofilm formed by multidrug-resistant *Enterobacter hormaechei* on urological catheters. *Medical Microbiology and Immunology*, Berlin, v. 214, n. 1, 3 jul. 2025. DOI: 10.1007/s00430-025-00844-0. Acesso em: 15 out. 2025.

MENA, K. D.; GERBA, C. P. Risk assessment of *Pseudomonas aeruginosa* in water. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, Berlin, v. 201, p. 71-115, 2009. DOI:10.1007/978-1-4419-0032-6_3. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19484589/>. Acesso em: 17 out. 2025.

MEREDITH, T. A. Chapter 133 - Vitrectomy for Infectious Endophthalmitis. In: RYAN, S. J. (ed.). *Retina* (Fourth Edition). v. 3. Philadelphia: Mosby, 2006. p. 2255- 2275. DOI: 10.1016/B978-0-323-02598-0.50139-7. Acesso em: 8 out. 2025.

MEZZATESTA, M. L.; GONA, F.; STEFANI, S. Enterobacter cloacae complex: clinical impact and emerging antibiotic resistance. *Future Microbiology*, London, v. 7, n. 7, p. 887–902, jul. 2012. DOI: 10.2217/fmb.12.61. Acesso em: 8 out. 2025.

MILLER, E. L. The penicillins: a review and update. *J Midwifery Womens Health*, Washington, v. 47, n. 6, p. 426-34, nov.-dez. 2002. DOI: 10.1016/s1526- 9523(02)00330-6. Acesso em: 10 out. 2025.

MIRANDA, S. W. et al. *Pseudomonas aeruginosa* Quorum Sensing. *Adv Exp Med Biol*, New York, v. 1386, p. 95–115, 2022. DOI: 10.1007/978-3-031-08491-1. Acesso em: 7 out. 2025.

MORA-OCHOMOGO, M.; LOHANS, C. T. β -Lactam antibiotic targets and resistance mechanisms: from covalent inhibitors to substrates. *RSC medicinal chemistry*, v. 12, n. 10, p. 1623–1639, 2021. DOI: 10.1039/d1md00200g. Acesso em: 15 out. 2025.

Mohammadzadeh R. et al. Emerging Therapeutic Strategies to Combat Antimicrobial Resistance in the Post-Antibiotic Era. *Journal of Basic Microbiology*. ed.70070,v.1, p.1-23.2025. doi: 10.1002/jobm.70070. Acesso em: 17 out. 2025.NAVARRO, C. et al. CRISPR-Cas Systems: A Functional Perspective and Innovations. *Int J Mol Sci*, Basel, v. 26, n. 8, 3645, 12 abr. 2025. DOI: 10.3390/ijms26083645. Acesso em: 15 out. 2025.

NASROLLAHIAN, S. et al. A review of the mechanisms that confer antibiotic resistance in pathotypes of *E. coli*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, Lausanne, v. 14, 1387497, 2024. DOI: 10.3389/fcimb.2024.1387497. Acesso em: 15 out. 2025.

NIRWATI, H. et al. Biofilm formation and antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* isolated from clinical samples in a tertiary care hospital, Klaten, Indonesia. *BMC Proc*, London, v. 13, Supl. 11, 20, 16 dez. 2019. DOI:10.1186/s12919-019-0176-7. Acesso em: 15 out. 2025.

O'HARA, C. M. et al. *Enterobacter hormaechei*, a new species of the family Enterobacteriaceae formerly known as enteric group 75. *Journal of Clinical Microbiology*, Washington, v. 27, n. 9, p. 2046–2049, 1989. DOI: 10.1128/jcm.27.9.2046-2049.1989.

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS. O que é resistência antimicrobiana e por que ela é uma ameaça crescente?. Nova York: ONU, 14 nov. 2023. Disponível em: <https://www.unep.org/pt-br/noticias-e-reportagens/reportagem/o-que-e-resistencia-antimicrobiana-e-por-que-ela-e-uma-ameaca>. Acesso em: 5 out. 2025.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Lista de patógenos bacterianos prioritários da OMS, 2024: Patógenos bacterianos de importância para a saúde pública para orientar a pesquisa, o desenvolvimento e as estratégias para prevenir e controlar a resistência antimicrobiana. Genebra: OMS, 17 maio 2024. Disponível em: <https://www.who.int/publications/item/9789240093461>. Acesso em: 5 out. 2025.

PAKBIN, B. et al. Virulence Factors of Enteric Pathogenic *Escherichia coli*: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*, Basel, v. 22, n. 18, 9922, 2021. DOI: 10.3390/ijms22189922. Acesso em: 12 out. 2025.

PARIYAR, M. et al. Beta-Lactamase-Producing Gram-Negative Bacterial Isolates Among the Patients Attending a Tertiary Care Hospital, Kathmandu, Nepal. *Microbiol Insights*, Thousand Oaks, v. 16, 11786361221150761, 24jan. 2023. DOI:10.1177/11786361221150761. Acesso em: 15 out. 2025.

PERAULT, A. I. et al. *Enterobacter hormaechei* replaces virulence with carbapenem resistance via porin loss. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Washington, v. 122, n. 8, 20 fev. 2025. DOI: 10.1073/pnas.2414315122. Acesso em: 15 out. 2025.

PIETER DE MAAYER et al. Pan-genome analysis of the *Enterobacter hormaechei* complex highlights its genomic flexibility and pertinence as a multidrug resistant pathogen. *BMC Genomics*, London, v. 26, n. 1, 26 abr. 2025. DOI: 10.1186/s12864-025-11590-1. Acesso em: 15 out. 2025.

PROUTY, A. M.; SCHWESINGER, W. H.; GUNN, J. S. Biofilm Formation and Interaction with the Surfaces of Gallstones by *Salmonella* spp. *Infect Immun*, Washington, v. 70, n. 5, p. 2640-2649, 2002. DOI: 10.1128/iai.70.5.2640-2649.2002. Acesso em: 15 out. 2025.

RAMIREZ, D.; GIRON, M. *Enterobacter* Infections. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 26 jun. 2023. PMID: 32644722. Acesso em: 15 out. 2025.

RIWU, K. H. P. et al. A review: Virulence factors of Klebsiella pneumonia as emerging infection on the food chain. *Vet World*, v. 15, n. 9, p. 2172-2179, set. 2022. DOI: 10.14202/vetworld.2022.2172-2179. Acesso em: 15 out. 2025.

SALIMIY AN RIZI, K. et al. Clinical and pathogenesis overview of Enterobacter infections. *Reviews in Clinical Medicine*, Mashhad, v. 6, n. 4, p. 146–154, 16 fev. 2020. DOI: 10.22038/rbcm.2020.44468.1296. Acesso em: 15 out. 2025.

SALMOND, G.; FINERAN, P. Um século do fago: passado, presente e futuro. *Nat Rev Microbiol*, London, v. 13, p. 777–786, 2015. DOI: 10.1038/nrmicro3564. Acesso em: 15 out. 2025.

SCHADICH, E. et al. Role of *Salmonella Typhi* Vi Antigen and Secretory Systems on Immune Response. *Current Pharmaceutical Design*, v. 22, p. 6251-6260, 2016. DOI: 10.2174/138161282266160829142308. Acesso em: 15 out. 2025.

SEKAR, P. et al. AcrAB-TolC Efflux Pump Mediated Resistance to Carbapenems among Clinical Isolates of Enterobacteriaceae. *Journal of Pure and Applied Microbiology*, v. 16, n. 3, p. 1982–1989, 17 ago. 2022. DOI: 10.22207/JPAM.16.3.48. Acesso em: 15 out. 2025.

Silva, Tacilene Luiza. ATIVIDADE SINÉRGICA DO TIMOL E AGENTES ANTIMICROBIANOS FRENTE À *Pseudomonas aeruginosa* MULTIRRESISTENTE E SEUS EFEITOS SOBRE A BIOSSÍNTESE DE BIOFILME E PIOCIANINA.

Dissertação de mestrado. Universidade Federal de Pernambuco. Recife, Pernambuco, 2015. Disponível em: <https://repositorio.ufpe.br/bitstream/123456789/16574/1/Disserta%C3%A7%C3%A3o%20Tacilene%20Luzia%20Silva.pdf>. Acesso em: 15 de outubro de 2025.

SIVANANDY, P. et al. Uma revisão sistemática de surtos recentes e da eficácia e segurança de medicamentos usados para tratar várias infecções por *Salmonella*. *ScienceDirect*, 2024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2772707624001851>. Acesso em: 15 out. 2025.

SONG, J. et al. Phage Engineering for Targeted Multidrug-Resistant *Escherichia coli*. *Int. J. Mol. Sci.*, Basel, v. 24, n. 3, 2459, 2023. DOI: 10.3390/ijms24032459. Acesso em: 15 out. 2025.

JOHN, A. ST. et al. Capsular Polysaccharide Is Essential for the Virulence of the Antimicrobial-Resistant Pathogen *Enterobacter hormaechei*. *mBio*, Washington, v. 14, n. 2, e0259022, 25 abr. 2023. DOI: 10.1128/mbio.02590-22. Acesso em: 15 out. 2025.

WELINDER-OLSSON, C.; KAIJSER, B. Enterohemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC). *Scand. J. Infect. Dis.*, v. 37, p. 405–416, 2005.

WENGER, P. et al. An Outbreak of *Enterobacter hormaechei* Infection and Colonization in an Intensive Care Nursery. *Infect Control Hosp Epidemiol*, Cambridge, v. 24, n. 6, p. 1243–1244, 1 jun. 1997. DOI: 10.1086/513650. Acesso em: 15 out. 2025.

WHO. WHO bacterial priority pathogens list, 2024: Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. Genebra: WHO, 2024. Disponível em: <https://www.who.int/publications/item/9789240093461>. Acesso em: 15 out. 2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Antimicrobial resistance. Genebra: WHO, 19 set. 2024. Disponível em: <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/antimicrobial-resistance>. Acesso em: 7 out. 2025.

YANG, S.-C et al. Current pathogenic *Escherichia coli* foodborne outbreak cases and therapy development. *Archives of Microbiology*, v. 199, p. 811–825, 2017. DOI: 10.1007/s00203-017-1393-y. Acesso em: 10 out. 2025.

YANG, Y. et al. Relato de caso de terapia com bacteriófagos para o tratamento de infecção pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenêmicos. *Sci Rep*, London, v. 15, 33512, 2025. DOI: 10.1038/s41598-025-17510-3. Acesso em: 15 out. 2025.

YEH, T.-K. et al. Antibiotic resistance in *Enterobacter hormaechei*. *International Journal of Antimicrobial Agents*, Amsterdam, v. 60, n. 4, 106650, out. 2022. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2022.106650. Acesso em: 15 out. 2025.

ZACZEK, M. et al. Phage Therapy in Poland – a Centennial Journey to the First Ethically Approved Treatment Facility in Europe. *Front. Microbiol.*, Lausanne, v. 11, 1056, 2020. DOI: 10.3389/fmicb.2020.01056. Acesso em: 15 out. 2025.

ZENG, X.; LIN, J. Beta-lactamase induction and cell wall metabolism in Gram- negative bacteria. *Frontiers in microbiology*, Lausanne, v. 4, 128, 2013. Acesso em: 15 out. 2025.

ZHOU, X. et al. Analysis of Efflux Pump Contributions and Plasmid-Mediated Genetic Determinants in Ciprofloxacin-Resistant *Salmonella*. *Pathogens* (Basel, Switzerland), Basel, v. 13, n. 12, 1126, 2024. DOI: 10.3390/pathogens13121126. Acesso em: 15 out. 2025.

ZHU, Y. et al. ACS Infectious Diseases 2025 11 (3), 626–638. DOI: 10.1021/acsinfecdis.4c00705. ACS Infectious Diseases, Washington, v. 11, n. 3, p. 626-638, 2025. DOI: 10.1021/acsinfecdis.4c00705. Acesso em: 15 out. 2025.