



CAPÍTULO 8

UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE A RESISTÊNCIA BACTERIANA ÀS PENICILINAS: MICRORGANISMOS ENVOLVIDOS, MECANISMOS E IMPACTOS CLÍNICOS

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.1302517108>

Lorane da Silva Sousa

Graduando do curso de Farmácia

Katiane Andrade Rocha

Graduando do curso de Farmácia

Débora Figueira de Moraes

Graduanda do curso de Farmácia

Walyson Nunes de Queiroz

Co-orientador(a) Esp. em Farmácia Clínica

Gregório Otto Bento de Oliveira

Co-orientador(a) Esp. em Farmácia Clínica

Hellen Dinne de Souza do Nascimento

Professora orientadora Esp. em Gestão em Saúde

RESUMO: A resistência às penicilinas tem aumentado em diversos microrganismos de importância clínica, tornando esse tema fundamental para a compreensão dos desafios atuais no tratamento de infecções bacterianas. As penicilinas, amplamente utilizadas há décadas, vêm perdendo eficácia devido à adaptação dos microrganismos, que desenvolveram mecanismos para neutralizar a ação desses antibióticos. Entre os principais agentes envolvidos, destacam-se bactérias gram-positivas e gram-negativas presentes tanto em ambientes hospitalares quanto comunitários. Esses microrganismos utilizam estratégias como alterações nas proteínas alvo, produção de enzimas que inativam o antibiótico, diminuição da entrada do medicamento na célula e sistemas que expulsam o fármaco antes que ele aja. Esses processos dificultam o tratamento e aumentam a possibilidade de falhas terapêuticas, especialmente em infecções respiratórias, urinárias, sistêmicas e hospitalares. Além disso, a disseminação de genes de resistência entre diferentes bactérias intensifica o problema, favorecendo

o surgimento de cepas multirresistentes. Esse cenário exige escolhas terapêuticas mais complexas, uso de antibióticos de maior espectro e um acompanhamento rigoroso, o que implica maior risco ao paciente e impacto direto nos sistemas de saúde. Diante desses desafios, a compreensão dos mecanismos de resistência e dos principais microrganismos envolvidos é essencial para apoiar práticas de prescrição racional, melhorar estratégias de vigilância e reforçar ações educativas que reduzam o uso inadequado de antimicrobianos. O aprofundamento nesse tema contribui para o manejo mais seguro das infecções e para o enfrentamento da resistência antimicrobiana em escala global.

PALAVRAS-CHAVE: penicilinas; resistência bacteriana; microrganismos resistentes; tratamento antimicrobiano.

A LITERATURE REVIEW ON BACTERIAL RESISTANCE TO PENICILLINS: MICROORGANISMS INVOLVED, MECHANISMS AND CLINICAL IMPACTS

ABSTRACT: Resistance to penicillins has increased among various clinically significant microorganisms, making this topic essential for understanding current challenges in the treatment of bacterial infections. Penicillins, widely used for decades, have been losing effectiveness due to microbial adaptation and the development of mechanisms that neutralize the action of these antibiotics. The main agents involved include gram-positive and gram-negative bacteria found in both hospital and community settings. These microorganisms employ strategies such as alterations in target proteins, production of enzymes that inactivate the antibiotic, reduction of drug uptake into the cell, and efflux systems that expel the drug before it can act. These processes hinder treatment and increase the likelihood of therapeutic failure, especially in respiratory, urinary, systemic, and hospital-acquired infections. Furthermore, the spread of resistance genes among different bacteria worsens the problem, promoting the emergence of multidrug-resistant strains. This scenario requires more complex therapeutic choices, the use of broader-spectrum antibiotics, and strict monitoring, leading to greater risks for patients and direct impacts on healthcare systems. Given these challenges, understanding resistance mechanisms and the main microorganisms involved is essential to support rational prescription practices, improve surveillance strategies, and strengthen educational actions to reduce the inappropriate use of antimicrobials. Deepening knowledge on this topic contributes to safer infection management and to addressing antimicrobial resistance on a global scale.

KEYWORDS: penicillins; bacterial resistance; resistant microorganisms; antimicrobial treatment.

INTRODUÇÃO

As penicilinas são antibióticos muito utilizados no tratamento de infecções bacterianas e fazem parte da prática clínica há décadas. Mesmo sendo medicamentos essenciais, o aumento da resistência bacteriana tem reduzido sua eficácia e se tornado um desafio mundial. Segundo a Organização Mundial da Saúde (2025), a resistência antimicrobiana é “uma ameaça crescente capaz de tornar infecções comuns cada vez mais difíceis de tratar”, tendo contribuído para aproximadamente 1,14 milhão de mortes apenas em 2021.

A OMS (2025) também alerta que a resistência em bactérias gram-negativas vem crescendo mais rapidamente e que muitos países continuam usando antibióticos considerados críticos acima do nível recomendado.

Entre os fatores que explicam esse avanço da resistência, um dos mais importantes é a produção de β-lactamases. Segundo Bush e Jacoby (2010), essas enzimas são capazes de destruir o anel β-lactâmico das penicilinas, impedindo que o antibiótico funcione. Além disso, muitas bactérias vêm desenvolvendo alterações nas proteínas ligadoras de penicilinas, conhecidas como PBPs, o que reduz a afinidade do antibiótico pelo seu alvo, essas mudanças dificultam o tratamento e favorecem a disseminação de linhagens resistentes. (CHAMBERS; DELEO, 2010).

Em bactérias gram-positivas, como *Streptococcus pneumoniae*, a modificação das PBPs tem papel importante na redução da sensibilidade às penicilinas. Segundo Fisher e Mobashery (2016), essas alterações estruturais diminuem a ligação do antibiótico, contribuindo para falhas terapêuticas. Em *Neisseria meningitidis*, Chen et al. (2023) mostraram que linhagens que circularam entre 1965 e 2020 apresentaram aumento progressivo da resistência à penicilina e a outras classes, resultado de mutações acumuladas ao longo dos anos.

A resistência também aparece em ambientes não hospitalares. Ivanovic et al. (2023) identificaram resistência à penicilina em *Staphylococcus aureus* isolado de mastite bovina, reforçando que o problema não é restrito ao ambiente humano. Os autores destacam ainda que testes fenotípicos e genéticos podem apresentar resultados diferentes, mostrando que alguns métodos podem falhar na detecção da resistência real.

Entre as bactérias gram-negativas, os mecanismos são ainda mais variados. Segundo Cabot et al. (2016), *Pseudomonas aeruginosa* combina múltiplas estratégias

de resistência, como diminuição da entrada do antibiótico na célula, bombas de efluxo e produção de β-lactamases.

A transmissão de genes de resistência ocorre de forma rápida devido à circulação de elementos genéticos móveis em hospitais e comunidades. Esse processo facilita o surgimento e espalhamento de cepas altamente resistentes (Lam, et al.; 2021).

Além disso, *Escherichia coli* também apresenta resistência crescente, essa bactéria pode carregar genes que conferem resistência a diversas classes, incluindo penicilinas, e esses genes podem se espalhar facilmente entre diferentes cepas, aumentando o risco de surtos e infecções de difícil tratamento (Poirel et al.; 2018).

Diante desse conjunto de evidências, fica claro que a resistência às penicilinas é resultado de uma combinação de fatores genéticos, ambientais e clínicos. Entender quais microrganismos mais desenvolvem essa resistência, como esses mecanismos funcionam e quais são as consequências para o tratamento é essencial para aprimorar o uso de antibióticos e fortalecer estratégias de vigilância e prevenção.

METODOLOGIA

Este trabalho foi elaborado por meio de uma revisão narrativa da literatura, com o objetivo de reunir, analisar e discutir estudos que abordam microrganismos associados à resistência às penicilinas, os principais mecanismos envolvidos e as consequências clínicas desse processo. Esse tipo de revisão permite integrar resultados de diferentes pesquisas publicadas, sem exigir protocolos rígidos, o que é adequado para trabalhos de caráter exploratório e descritivo.

A busca pelos artigos foi realizada nas bases científicas amplamente reconhecidas, incluindo PubMed, SciELO, ScienceDirect e Google Scholar. Foram utilizados os seguintes descritores em português e inglês, combinados com operadores booleanos: *penicillin resistance*, *β-lactam resistance*, *penicillin-binding proteins*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria meningitidis*, *antibiotic resistance* e *β-lactamases*.

Como critérios de inclusão, foram selecionados artigos publicados entre 2010 e 2025, estudos originais, revisões e análises epidemiológicas, pesquisas que tratassem diretamente de resistência às penicilinas ou dos mecanismos associados, trabalhos disponíveis na íntegra e com identificação completa (autores, ano, periódico e DOI).

Foram excluídos artigos publicados antes de 2010, estudos sem relação direta com o tema central, textos sem acesso completo, documentos duplicados ou que tratassem exclusivamente de classes diferentes de antibióticos.

Após a triagem, foram selecionados dez artigos dos 42 analisados que atenderam aos critérios estabelecidos. Esses estudos foram lidos na íntegra e organizados de acordo com três eixos principais:

- 1 - Microrganismos mais frequentemente associados à resistência às penicilinas;
- 2 - Mecanismos de resistência descritos;
- 3 - Repercussões clínicas e terapêuticas.

Os resultados foram sintetizados e apresentados de forma descritiva, buscando facilitar a compreensão dos fenômenos envolvidos. Por se tratar de uma revisão narrativa, não houve análise estatística dos dados. Todo o conteúdo discutido neste trabalho deriva exclusivamente dos artigos selecionados

DESENVOLVIMENTO

Microrganismos associados à resistência às penicilinas

Autor/Ano/Título	Método	Principais Resultados
Varghese R.; Veeraghavan B. (2021) – Decoding the Penicillin Resistance of Streptococcus pneumoniae for Invasive and Noninvasive Infections	Revisão integrativa baseada em dados clínicos e laboratoriais	Descreve mecanismos de resistência do pneumococo às penicilinas, com ênfase em alterações das PBPs e impacto no tratamento.
Sethuvel D.P.M. et al. (2023) – β -Lactam Resistance in ESKAPE Pathogens Mediated Through Modifications in PBPs	Revisão sistemática narrativa	Mostra resistência mediada por modificações de PBPs em MRSA, Enterococcus, Klebsiella e Pseudomonas.
Chen M. et al. (2023) – Penicillin and Cefotaxime Resistance of Quinolone-Resistant Neisseria meningitidis	Estudo epidemiológico e molecular	Identifica resistência crescente à penicilina associada a alterações genéticas em PBPs.
Ivanovic I. et al. (2023) – Penicillin resistance in bovine Staphylococcus aureus	Estudo genômico comparativo	Mostra discrepâncias entre testes fenotípicos e moleculares para resistência à penicilina.
Zschock M. et al. (2011) – Resistencia a penicilina G y oxacilina en <i>S. aureus</i>	Estudo laboratorial	Demonstra resistência significativa à penicilina G e oxacilina associada à produção de betalactamases.
Cabot G. et al. (2012) – Genetic markers of extensively drug-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Estudo molecular com isolados clínicos	Mostra resistência à piperacilina mediada por porinas, efluxo e β -lactamases.

Lobanovska M.; Pilla G. (2017) – Penicillin's Discovery and Antibiotic Resistance	Revisão histórica	Discute a evolução da resistência às penicilinas ao longo do tempo.
Oliveira R. et al. (2022) – Exploring the Antibiotic Resistance Profile of Clinical <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Estudo laboratorial e epidemiológico	Aponta resistência generalizada às penicilinas mediada por β-lactamases e permeabilidade reduzida.
Hafiz T.A. et al. (2023) – <i>Klebsiella pneumoniae</i> bacteraemia epidemiology	Coorte retrospectiva	Mostra resistência elevada às penicilinas em bacteremias e impacto clínico negativo.
BJHR (2025) – Understanding <i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenem-resistant profile	Estudo clínico-laboratorial	Descreve mecanismos como AmpC, BLEE e perda de porinas, também relevantes para penicilinas.

Tabela 1 - Microrganismos associados à resistência às penicilinas

Fonte: Elaborado pelos autores.

Microrganismos mais associados à resistência às penicilinas

A resistência às penicilinas vem sendo observada em vários microrganismos clínicos importantes. Entre eles, destaca-se o *Streptococcus pneumoniae*, que tem apresentado aumento progressivo de resistência em infecções invasivas e não invasivas. Segundo Varghese e Veeraraghavan (2021), essa resistência ocorre principalmente pela alteração das proteínas de ligação à penicilina (PBPs), dificultando a ação dos antibióticos betalactâmicos. Essa mudança tem impacto direto em doenças respiratórias e meningites causadas pelo pneumococo.

Outro microrganismo frequentemente associado à resistência é o *Staphylococcus aureus*. Em contexto veterinário, Ivanovic et al. (2023) analisaram *S. aureus* isolados de mastite bovina e encontraram resistência à penicilina relacionada tanto a mecanismos genéticos quanto a diferenças detectáveis apenas por métodos moleculares, mostrando que até os testes tradicionais podem falhar em identificar corretamente a resistência.

A *Neisseria meningitidis* também tem apresentado resistência à penicilina em diversas regiões. Chen et al. (2023) analisaram cepas que circularam entre 1965 e 2020 e observaram que determinadas linhagens carregam alterações genéticas que reduzem a sensibilidade às penicilinas e cefalosporinas, principalmente devido a modificações específicas em PBPs.

Entre os patógenos gram-negativos, *Klebsiella pneumoniae* merece destaque. Estudos como os de Oliveira et al. (2022) e Hafiz et al. (2023) mostraram resistência elevada às penicilinas, influenciada principalmente pela produção de β-lactamases e diminuição da permeabilidade da membrana. O estudo brasileiro publicado no

BJHR (2025) mostrou que cepas hospitalares resistentes a carbapenêmicos também carregam mecanismos que reduzem a eficácia das penicilinas.

Além disso, *Pseudomonas aeruginosa*, um dos organismos do grupo ESKAPE, apresenta resistência significativa. Cabot et al. (2012) identificaram que cepas extensivamente resistentes combinam múltiplos mecanismos simultâneos, o que compromete a ação de penicilinas antipseudomonas como a piperacilina.

Mecanismos que conferem resistência às penicilinas

Os mecanismos de resistência às penicilinas são variados, dependendo de cada espécie bacteriana. Um dos mais comuns é a alteração das PBPs, que reduz a afinidade do antibiótico pelo seu local de ação. Esse mecanismo é central em pneumococos resistentes, conforme Varghese e Veeraraghavan (2021), e também aparece em vários patógenos ESKAPE, como discutido por Sethuvel et al. (2023).

Outro mecanismo amplamente descrito é a produção de β-lactamases, enzimas que inativam a molécula do antibiótico antes que ela consiga agir. *Klebsiella pneumoniae* e outras enterobactérias utilizam betalactamases e AmpC como principal defesa contra penicilinas, como mostrado nos estudos de Oliveira et al. (2022) e no BJHR (2025).

A redução de permeabilidade de membrana, especialmente por perda ou modificação de porinas, também contribui para resistência, particularmente em gram-negativos. Cabot et al. (2012) demonstraram esse mecanismo em *P. aeruginosa*, associado ainda ao funcionamento de bombas de efluxo, que expulsam o antibiótico da célula.

Em *Staphylococcus aureus*, tanto em ambiente humano quanto veterinário, variabilidade genética pode dificultar a detecção da resistência, como relatado por Ivanovic et al. (2023). Isso significa que algumas linhagens resistentes podem não ser corretamente identificadas por testes fenotípicos, exigindo métodos moleculares.

Por fim, Chen et al. (2023) descrevem que *Neisseria meningitidis* desenvolve resistência por mutações específicas que alteram PBPs, tornando o tratamento menos eficaz.

Consequências terapêuticas da resistência às penicilinas

A resistência às penicilinas afeta diretamente o sucesso dos tratamentos antimicrobianos. No caso do pneumococo, Varghese e Veeraraghavan (2021) alertam que a menor sensibilidade ao antibiótico dificulta o manejo de infecções invasivas, exigindo o uso de medicamentos mais fortes, muitas vezes com maior toxicidade.

Sobre a resistência à *Klebsiella pneumoniae*, por Hafiz et al. (2023) está associada a pior evolução clínica, especialmente em quadros de bacteremia, onde pacientes apresentam maior risco de complicações. Isso também aumenta o tempo de internação hospitalar e os custos do tratamento.

Cabot et al. (2012) mostraram que, em *Pseudomonas aeruginosa*, a combinação de porinas alteradas, efluxo e β-lactamases torna a escolha terapêutica mais limitada, obrigando o uso de antibióticos de amplo espectro e reduzindo as opções seguras.

Chen et al. (2023) destacam que, em meningococos resistentes, há necessidade de mudar o antibiótico de primeira linha, já que a penicilina deixa de ser eficaz, principalmente em cepas com alterações críticas em PBPs.

Finalmente, como mostram Ivanovic et al. (2023), quando a resistência não é identificada corretamente nos testes laboratoriais, pode ocorrer falha terapêutica, pois o clínico pode acreditar que a bactéria é sensível quando, na prática, não é.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A resistência às penicilinas continua sendo um desafio importante na prática clínica e envolve diferentes microrganismos com mecanismos variados. Os estudos analisados mostram que essa resistência aparece tanto em bactérias gram-positivas, como *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus*, quanto em gram-negativas, como *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e até *Neisseria meningitidis*. Em comum, esses microrganismos apresentam alterações que impedem a ação das penicilinas, principalmente por modificações das proteínas ligadoras (PBPs), produção de β-lactamases e mudanças na permeabilidade da membrana.

Os artigos também evidenciam que esses mecanismos têm impacto direto no tratamento. Em muitos casos, as penicilinas deixam de ser eficazes, obrigando o uso de antibióticos mais fortes, o que pode aumentar custos, toxicidade e tempo de internação. Situações como as descritas em infecções por *K. pneumoniae* resistentes ou por pneumococos com PBPs alteradas mostram como essa resistência pode influenciar o desfecho clínico, dificultando o controle de doenças comuns e graves.

Assim, compreender quais microrganismos são mais envolvidos, de que forma desenvolvem resistência e quais as consequências disso para o paciente é essencial para melhorar o uso dos antibióticos. Os estudos reforçam a necessidade de vigilância contínua, escolha adequada do tratamento e métodos laboratoriais mais precisos, para que a resistência não continue avançando e limitando as opções terapêuticas.

Apesar dos avanços apresentados nos estudos analisados, ainda existem várias áreas que precisam ser investigadas para melhorar a compreensão sobre a resistência às penicilinas.

Pesquisas futuras podem aprofundar a relação entre alterações genéticas específicas e a intensidade da resistência em diferentes microrganismos, especialmente em espécies como *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*, que combinam vários mecanismos ao mesmo tempo. Também seria importante desenvolver métodos laboratoriais mais sensíveis para detectar resistência de forma precoce, já que alguns trabalhos, como o de Ivanovic et al. (2023), mostraram diferenças entre o resultado dos testes fenotípicos e genéticos.

Outra possibilidade é investigar alternativas terapêuticas capazes de superar modificações de PBPs e a ação das β-lactamases, incluindo combinações de antibióticos ou novas moléculas. Além disso, estudos que acompanhem a evolução da resistência ao longo do tempo em diferentes regiões podem ajudar a entender como fatores ambientais, uso de antibióticos e padrões de disseminação influenciam esse fenômeno. Essas linhas de pesquisa podem contribuir para estratégias mais eficazes de prevenção, diagnóstico e tratamento.

REFERÊNCIA

- BJHR – Brazilian Journal of Health Review. Understanding *Klebsiella pneumoniae* carbapenem-resistant profile recovered in a Brazilian university hospital. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 8, n. 1, p. 01–20, 2025. DOI: 10.34119/bjhrv8n1-106.
- BUSH, K.; JACOBY, G. A. Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 54, n. 3, p. 969–976, 2010. DOI: 10.1128/AAC.01009-09.
- CABOT, G. et al. Genetic markers of extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* high-risk clones. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 56, n. 12, p. 6349–6357, 2012. DOI: 10.1128/aac.01388-12.
- CABOT, G. et al. Mechanisms of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: updates and perspectives. *International Journal of Medical Microbiology*, v. 306, n. 4, p. 288–295, 2016. DOI: 10.1016/j.ijmm.2016.03.002.
- CHAMBERS, H. F.; DELEO, F. R. Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. *Nature Reviews Microbiology*, v. 7, p. 629–641, 2010. DOI: 10.1038/nrmicro2200.
- CHEN, M. et al. Penicillin and cefotaxime resistance of quinolone-resistant *Neisseria meningitidis* clonal complex 4821, Shanghai, China, 1965–2020. *Emerging Infectious Diseases*, v. 29, n. 2, p. 341–350, 2023. DOI: 10.3201/eid2902.221066.
- FISHER, J. F.; MOBASHERY, S. β-Lactam resistance mechanisms: Gram-positive bacteria and *Mycobacterium tuberculosis*. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, v. 6, n. 5, a025221, 2016. DOI: 10.1101/cshperspect.a025221.

HAFIZ, T. A. et al. *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia epidemiology: resistance profiles and clinical outcomes. *BMC Infectious Diseases*, v. 23, p. 579, 2023. DOI: 10.1186/s12879-023-08563-8.

IVANOVIC, I. et al. Penicillin resistance in bovine *Staphylococcus aureus*: genomic evaluation of the discrepancy between phenotypic and molecular test methods. *Journal of Dairy Science*, v. 106, n. 1, p. 462–475, 2023. DOI: 10.3168/jds.2022-22158.

KATZUNG, B. G.; TREVOR, A. J. *Farmacologia básica e clínica*. 14. ed. Porto Alegre: AMGH, 2022.

LAM, M. M. C. et al. A genomic surveillance framework and genotyping tool for *Klebsiella pneumoniae* and its related species complex. *Nature Communications*, v. 12, p. 4188, 2021. DOI: 10.1038/s41467-021-24448-3.

LOBANOVSKA, M.; PILLA, G. Penicillin's discovery and antibiotic resistance: lessons for the future. *Yale Journal of Biology and Medicine*, v. 90, n. 1, p. 135–145, 2017.

OLIVEIRA, R. et al. Exploring the antibiotic resistance profile of clinical *Klebsiella pneumoniae* isolates in Portugal. *Antibiotics*, v. 11, n. 11, p. 1613, 2022. DOI: 10.3390/antibiotics11111613.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report 2025. Geneva: World Health Organization, 2025. Disponível em: <https://www.who.int/publications>. Acesso em: 9 nov. 2025.

POIREL, L. et al. Antimicrobial resistance in *Escherichia coli*. *Microbiology Spectrum*, v. 6, n. 4, 2018. DOI: 10.1128/microbiolspec.ARBA-0026-2017.

SETHUVEL, D. P. M. et al. β -Lactam resistance in ESKAPE pathogens mediated through modifications in penicillin-binding proteins. *Infectious Diseases and Therapy*, v. 12, n. 3, p. 829–841, 2023. DOI: 10.1007/s40121-023-00771-8.

VARGHESE, R.; VEERARAGHAVAN, B. Decoding the penicillin resistance of *Streptococcus pneumoniae* for invasive and noninvasive infections. *Microbial Drug Resistance*, v. 27, n. 7, p. 942–950, 2021. DOI: 10.1089/mdr.2020.0233.

ZSCHOCK, M. et al. Resistencia a penicilina G y oxacilina de cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas de mastitis bovina subclínica. *Veterinaria México*, v. 42, n. 3, p. 207–217, 2011.