

RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA E O FUTURO DOS ANTIBIÓTICOS

Data de submissão: 10/02/2025

Data de aceite: 01/04/2025

Ana Beatriz Vedana

Ana Paula Correia Farage

Danielle Caroline Miranda Cavalcante

Daniela Fernandes Vial

Amanda Balbinot Benevides

Danieli Takemura Celloni

Emilli Pietra Jardimi

Pâmela Tainá Barbosa Bezerra

Elber Rogério Jucá Ceccon da Silva

Anekele Fernandes Ceccon Jucá

Isabela Ceni de Oliveira

João Vitor Silva de Marco

Andreлина Lúcia de Paiva

Anna Luiza Dinon

Moisés Ceobaniuc Batista de Oliveira

Vinicius Nava de Sales

RESUMO: A resistência antimicrobiana (RAM) representa um dos maiores desafios para a saúde pública global, comprometendo a eficácia dos tratamentos e aumentando a mortalidade associada a infecções resistentes. Este estudo revisa os principais aspectos da RAM, incluindo seus mecanismos moleculares, fatores determinantes e abordagens terapêuticas emergentes. A literatura destaca a necessidade de uma abordagem multidisciplinar baseada no conceito One Health, que reconhece a interconexão entre a saúde humana, animal e ambiental. Dentre as estratégias promissoras, estão o desenvolvimento de antibióticos de próxima geração, o uso de bacteriófagos, probióticos e terapias combinadas. Ademais, a implementação de sistemas de vigilância epidemiológica e políticas de uso racional de antimicrobianos são essenciais para conter a propagação da resistência. O estudo reforça a necessidade de investimento em pesquisa e desenvolvimento para enfrentar esse problema crescente e evitar projeções alarmantes sobre o impacto da RAM na saúde global.

Palavras-chave: Resistência antimicrobiana. One Health. Bacteriófagos. Vigilância epidemiológica. Terapias combinadas.

ANTIMICROBIAL RESISTANCE AND THE FUTURE OF ANTIBIOTICS

ABSTRACT: Antimicrobial resistance (AMR) is one of the most pressing global public health challenges, compromising treatment efficacy and increasing mortality associated with resistant infections. This study reviews key aspects of AMR, including its molecular mechanisms, determining factors, and emerging therapeutic approaches. The literature highlights the necessity of a multidisciplinary approach based on the One Health concept, which acknowledges the interconnection between human, animal, and environmental health. Promising strategies include next-generation antibiotics, bacteriophage therapy, probiotics, and combination therapies. Additionally, the implementation of epidemiological surveillance systems and rational antimicrobial use policies is essential to curb resistance spread. This study underscores the need for investment in research and development to tackle this growing issue and prevent alarming projections regarding the global impact of AMR.

KEYWORDS: Antimicrobial resistance. One Health. Bacteriophages. Epidemiological surveillance. Combination therapies.

INTRODUÇÃO

A resistência antimicrobiana (RAM) é um dos desafios mais prementes da saúde pública global, com implicações significativas para a eficácia dos tratamentos antibióticos e a sobrevivência de pacientes. A literatura existente sobre o tema revela um panorama complexo e multifacetado, que abrange desde a compreensão dos mecanismos de resistência até o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas.

(Antão et al., 2018) destacam que a resistência a antibióticos é uma ameaça à saúde que exige um esforço global coordenado, enfatizando a importância do conceito One Health. Eles ressaltam que a administração de antibióticos, tanto em humanos quanto em medicina veterinária, tem contribuído para a proliferação de bactérias resistentes, com um número alarmante de mortes associadas a infecções resistentes. A revisão enfatiza a necessidade de alternativas e a importância do uso criterioso de antibióticos para mitigar esse problema.

Em um contexto mais específico, (MKK et al., 2019) abordam a situação da resistência a antibióticos em bactérias gram-negativas na Malásia, evidenciando o aumento da resistência a quase todos os grupos de antibióticos. A revisão enfatiza a urgência de sistemas de vigilância e a educação do público como medidas essenciais para controlar a disseminação da resistência. A resistência a múltiplos antibióticos por essas bactérias representa uma séria ameaça e prolonga os tratamentos, reforçando a necessidade de novas descobertas no campo.

(Shim, 2022) propõe inovações para o desenvolvimento de antibióticos de próxima geração, abordando características como evolvibilidade, especificidade e não-imunogenicidade. Essas inovações visam superar os desafios impostos pela resistência, permitindo que novos antibióticos se adaptem às mudanças nas bactérias, minimizando efeitos colaterais e impactos negativos nas células humanas. A pesquisa revela que a resistência antimicrobiana é um fenômeno intrínseco às interações ecológicas complexas, exigindo abordagens inovadoras.

(Vitale, 2023) discute a previsão alarmante de que até 10 milhões de pessoas podem morrer anualmente até 2050 devido à falência dos tratamentos antimicrobianos. O autor sublinha a necessidade de uma abordagem multidisciplinar One Health para lidar com a resistência, reconhecendo a interdependência entre a saúde humana, animal e ambiental. A análise do “resistoma” e a disseminação de genes de resistência são enfatizadas como áreas cruciais de investigação.

(Asnakew Abebe & Godana Birhanu, 2023) exploram os mecanismos moleculares subjacentes ao desenvolvimento da resistência em *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA). Eles alertam para as consequências severas da resistência, prevendo custos exorbitantes e um aumento significativo nas mortes. O estudo destaca a urgência de estratégias inovadoras, como o uso de bacteriófagos e probióticos, para combater a resistência, além de enfatizar a necessidade de uma pesquisa mais aprofundada para desenvolver alternativas eficazes.

Por fim, (Morales-Durán et al., 2024) discutem a eficácia das terapias de combinação como uma alternativa promissora para combater a RAM. Eles identificam áreas de pesquisa essenciais, como ecologia microbiana e interações hospedeiro-patógeno, que podem oferecer uma compreensão mais abrangente do desenvolvimento da resistência. A necessidade de integrar diferentes disciplinas é destacada como fundamental para evitar erros do passado no desenvolvimento de antibióticos.

Esses estudos, em conjunto, oferecem uma visão abrangente dos desafios e das oportunidades no combate à resistência antimicrobiana, destacando a importância de uma abordagem colaborativa e inovadora para enfrentar essa crise de saúde global.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O artigo intitulado “Antibiotic resistance, the 3As and the road ahead”, escrito por (Antão et al., 2018), aborda de forma abrangente a questão da resistência antimicrobiana, destacando-a como uma das mais sérias ameaças à saúde pública contemporânea. A análise crítica do material revela a complexidade do problema, que não se restringe apenas ao uso indiscriminado de antibióticos, mas também envolve fatores como a disponibilidade destes medicamentos e a necessidade de alternativas eficazes.

A ideia central do artigo enfatiza que a resistência aos antibióticos é um fenômeno que se intensifica à medida que bactérias sensíveis são eliminadas, permitindo que as cepas resistentes prosperem. A estatística alarmante de que cerca de 700.000 mortes estão associadas anualmente à resistência a medicamentos globalmente, e que mais pessoas morrem de infecções resistentes do que de sarampo e raiva combinados, sublinha a urgência de uma resposta coordenada a este desafio (Antão et al., 2018).

O conceito de One-Health, que integra a saúde humana, animal e ambiental, é apresentado como uma abordagem necessária para mitigar a resistência antimicrobiana. Essa perspectiva holística é crucial, pois reconhece que a resistência não é um problema isolado, mas sim um fenômeno que requer colaboração entre setores. O artigo também destaca a situação na Alemanha, onde entre 400.000 a 600.000 pessoas desenvolvem infecções nosocomiais anualmente, com organismos multirresistentes sendo responsáveis por uma parte significativa desses casos. A estabilidade nas taxas de resistência ao MRSA, contrastada com o aumento da resistência a enterococos vancomicina-resistentes e bactérias Gram-negativas multirresistentes, indica a necessidade de vigilância contínua e de estratégias de intervenção (Antão et al., 2018).

Além disso, a crítica ao uso imprudente de antibióticos, que é comum em muitas partes do mundo, reforça a importância de diretrizes rigorosas e de educação sobre o uso adequado desses medicamentos. O artigo sugere que a promoção do uso judicioso de antibióticos é essencial para preservar a eficácia dos tratamentos disponíveis e reduzir a pressão seletiva que favorece o surgimento de cepas resistentes.

O artigo intitulado “A clinical update on Antibiotic Resistance Gram-negative bacteria in Malaysia- a review”, escrito por (MKK et al., 2019), oferece uma visão abrangente sobre a resistência antimicrobiana, especialmente em relação às bactérias gram-negativas na Malásia. A obra destaca a importância dos antibióticos como descobertas fundamentais no combate a infecções microbianas, mas também aborda a crescente preocupação com a resistência que essas bactérias estão desenvolvendo em relação a antibióticos comumente prescritos.

Os autores ressaltam que a resistência antimicrobiana está se tornando uma questão de saúde pública significativa, não apenas na Malásia, mas globalmente. Eles apresentam dados alarmantes que indicam um aumento na resistência entre as bactérias gram-negativas, que estão se tornando resistentes a quase todos os grupos de antibióticos disponíveis. Essa situação é crítica, pois as infecções causadas por essas cepas resistentes podem prolongar os tratamentos e aumentar a morbidade e mortalidade associadas a condições que antes eram tratáveis com sucesso.

Uma das principais contribuições do artigo é a ênfase na necessidade urgente de sistemas de vigilância que monitoram regularmente os microbiomas e a resistência antimicrobiana. Os autores argumentam que a educação dos pacientes e do público é crucial para prevenir e controlar a disseminação da resistência aos antibióticos. Essa abordagem é vital, pois a conscientização pode levar a práticas mais responsáveis no uso de antibióticos, reduzindo a pressão seletiva que favorece o desenvolvimento de cepas resistentes.

Além disso, o artigo destaca a importância da descoberta de novos antibióticos e da aplicação terapêutica adequada dos existentes. A resistência antimicrobiana não é apenas um problema isolado, mas um fenômeno complexo que envolve a transferência de material genético entre bactérias, resultando em cepas multirresistentes que representam uma ameaça significativa à saúde global.

O artigo intitulado “Three innovations of next-generation antibiotics: evolvability, specificity, and non-immunogenicity” de (Shim, 2022) aborda a necessidade urgente de desenvolver antibióticos de nova geração que superem as limitações dos antibióticos tradicionais, especialmente em um contexto de resistência antimicrobiana crescente. A análise crítica deste trabalho revela insights significativos sobre as propriedades inovadoras que esses novos antibióticos devem incorporar.

A ideia central do artigo é que a resistência antimicrobiana não é um fenômeno recente, mas sim um processo evolutivo intrínseco às interações ecológicas complexas que envolvem microrganismos. Shim argumenta que, para enfrentar esse desafio, os antibióticos de próxima geração devem ser diferenciados por suas características de evolvabilidade, especificidade e não-imunogenicidade. A evolvabilidade é apresentada como uma propriedade crucial, permitindo que os antibióticos sejam atualizados conforme as bactérias se adaptam para neutralizar ou evadir os agentes antibacterianos. Essa característica é fundamental, pois reconhece que a evolução bacteriana é um processo dinâmico e contínuo.

A especificidade é outra inovação destacada, pois possibilita que os novos agentes antibacterianos tenham efeitos colaterais mínimos sobre a microbiota humana. Essa abordagem é particularmente relevante, dado que os antibióticos tradicionais frequentemente resultam em desequilíbrios na flora microbiana, levando a consequências adversas para a saúde do hospedeiro. A ênfase na especificidade pode, portanto, representar um avanço significativo na preservação da saúde humana durante o tratamento antimicrobiano.

Por fim, a não-imunogenicidade é uma característica que visa reduzir o impacto negativo dos antibióticos nas células e tecidos humanos. Essa propriedade é essencial para minimizar reações adversas durante o tratamento, proporcionando uma abordagem mais segura e eficaz no combate a infecções.

Além disso, o artigo destaca que a transferência horizontal de genes entre microrganismos e as altas taxas de mutação são fatores que facilitam a emergência da resistência a fármacos. Essa compreensão é vital, pois evidencia a complexidade do fenômeno da resistência antimicrobiana e a necessidade de estratégias inovadoras que considerem essas dinâmicas evolutivas.

O artigo “Antibiotic Resistance: Do We Need Only Cutting-Edge Methods, or Can New Visions Such as One Health Be More Useful for Learning from Nature?” de (Vitale, 2023) aborda a crescente preocupação com a resistência antimicrobiana, destacando a previsão alarmante de que até 10 milhões de pessoas poderão morrer até 2050 devido à falha nos tratamentos antimicrobianos. A análise crítica do material revela que a resistência antimicrobiana é um problema complexo, amplamente exacerbado pelo uso inadequado de antibióticos tanto em humanos quanto em animais.

Vitale enfatiza que o consumo de antibióticos é um dos principais motores da resistência, e que a quantidade e a qualidade da prescrição de antibióticos variam consideravelmente entre os países. Esta disparidade ressalta a necessidade de uma abordagem mais sistemática e integrada para enfrentar a resistência, uma vez que a má utilização de antibióticos ao longo das décadas resultou em um cenário alarmante para a saúde pública global. O artigo destaca a urgência em reconhecer a resistência antimicrobiana como uma questão de saúde pública interconectada, conforme indicado por várias organizações de saúde internacionais.

Uma das contribuições mais significativas do artigo é a proposta de uma abordagem multidisciplinar denominada “One Health”, que reconhece a interdependência entre a saúde humana, animal e ambiental. Vitale argumenta que as cepas resistentes de bactérias se disseminam no meio ambiente, criando um ciclo contínuo que se origina das atividades humanas. Essa perspectiva holística é crucial para o desenvolvimento de estratégias eficazes de controle da resistência, pois permite uma análise abrangente das fontes de resistência, incluindo o conceito de “resistoma”, que abrange todos os genes de resistência a antibióticos.

Além disso, a autora menciona a importância de identificar não apenas os genes de resistência adquiridos, mas também aqueles que podem ser considerados “silenciosos” ou “proto-resistentes”. Essa análise detalhada pode fornecer insights valiosos sobre a dinâmica da resistência e suas implicações para a saúde pública.

O artigo intitulado “Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular Mechanisms Underlying Drug Resistance Development and Novel Strategies to Combat” de (Asnakew Abebe & Godana Birhanu, 2023) aborda de forma abrangente os desafios associados à resistência antimicrobiana (RAM), enfatizando a necessidade urgente de compreender os mecanismos moleculares que impulsionam o desenvolvimento dessa resistência. Os autores destacam que, sem alternativas viáveis aos antibióticos atuais, a RAM pode resultar em custos globais exorbitantes e um número alarmante de mortes anuais até 2050.

A análise crítica do material revela que os autores não apenas discutem a gravidade da situação, mas também propõem soluções inovadoras, como o uso de bacteriófagos, probióticos, imunoterapia, nanobióticos e peptídeos antimicrobianos. Estas abordagens emergentes são apresentadas como complementares ao uso responsável de antibióticos, o que é crucial para controlar a disseminação de bactérias resistentes. Essa perspectiva é particularmente relevante, considerando o aumento dos níveis de antibióticos no meio ambiente, que, segundo os autores, tem consequências severas para os ecossistemas microbianos e contribui para a propagação da resistência.

Além disso, o artigo salienta a importância de uma estratégia interdisciplinar, como a abordagem “One Health”, que reconhece a interconexão entre a saúde humana, animal e ambiental. Essa visão holística é essencial para mitigar as ameaças à saúde pública e destaca a necessidade de colaboração entre diferentes setores.

Os autores também abordam os desafios enfrentados na implementação de novas estratégias terapêuticas, como a estabilidade, os custos de extração e a citotoxicidade. A crítica aqui reside na necessidade de mais pesquisas para superar essas barreiras antes que essas terapias alternativas possam ser integradas com segurança em ambientes clínicos. Embora várias estratégias inovadoras tenham sido descritas, a progressão para ensaios clínicos avançados ainda é limitada, o que levanta questões sobre a viabilidade dessas abordagens no tratamento de infecções potencialmente fatais.

O artigo “Unraveling resistance mechanisms in combination therapy: A comprehensive review of recent advances and future directions” de (Morales-Durán et al., 2024) oferece uma análise abrangente das terapias combinadas como uma alternativa promissora para combater a resistência antimicrobiana (AMR) causada por bactérias patogênicas. Através de uma investigação detalhada, os autores argumentam que a compreensão dos mecanismos de resistência é crucial para enfrentar este desafio crescente à saúde pública global.

Os autores identificam quatro áreas de pesquisa fundamentais que podem contribuir para uma melhor compreensão do desenvolvimento da resistência a antibióticos em bactérias tratadas com estratégias de combinação: ecologia microbiana, evolução microbiana, farmacologia e bioinformática. Essa abordagem multidisciplinar é essencial, uma vez que a pesquisa tradicional sobre AMR tem se concentrado predominantemente nas mudanças genéticas e nas alternativas para combater a resistência, negligenciando aspectos importantes da ecologia e evolução microbiana.

A ecologia microbiana, conforme discutido no artigo, permite uma investigação das interações microbianas em diferentes ambientes, o que é vital para entender as pressões ecológicas que afetam os microrganismos. Essa compreensão é fundamental para a prevenção e tratamento da AMR, pois as interações entre diferentes espécies podem influenciar a resistência de forma significativa (Morales-Durán et al., 2024).

Além disso, a farmacologia é apresentada como uma disciplina que busca descobrir antimicrobianos que reduzam os efeitos colaterais e a própria evolução da AMR. A interação entre antibióticos em terapias combinadas pode resultar em efeitos sinérgicos, aditivos ou antagônicos, o que é crucial para informar estratégias de tratamento eficazes. Essa consideração é especialmente importante em um contexto onde a resistência está se tornando uma preocupação crescente.

A bioinformática, por sua vez, desempenha um papel vital na previsão e identificação de genes de resistência existentes e novos em genomas bacterianos. A capacidade de analisar grandes volumes de dados moleculares, genômicos e proteômicos pode acelerar a identificação de padrões de resistência e facilitar o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas (Morales-Durán et al., 2024).

Por fim, o artigo enfatiza a importância de investigar as interações entre hospedeiros e patógenos para uma compreensão mais abrangente dos fatores que influenciam a resistência em bactérias tratadas com estratégias de combinação. Essa abordagem integrada é necessária para evitar a repetição de erros do passado na descoberta de antibióticos e na monoterapia.

CONCLUSÃO

A resistência antimicrobiana (RAM) representa uma crise de saúde pública global, exigindo uma compreensão abrangente dos seus mecanismos e a busca por novas abordagens terapêuticas. A análise da literatura revela um consenso sobre a urgência de ações coordenadas e multidisciplinares para enfrentar esse desafio. O conceito de One Health é central, pois integra as dimensões de saúde humana, animal e ambiental, reconhecendo que a resistência não é um problema isolado, mas um fenômeno interconectado que demanda colaboração entre diferentes setores [ref: dec29f18-4a24-4374-8623-4207fbf79242; ref: 613a1b3a-7db0-4c3e-8ed2-db2f2f9ba896].

Os artigos revisados destacam a gravidade da situação atual, com um aumento alarmante na resistência a antibióticos, especialmente entre bactérias gram-negativas (MKK et al., 2019). A necessidade de vigilância contínua e educação pública é enfatizada como essencial para controlar a disseminação da resistência (MKK et al., 2019). Além disso, a proposta de inovações em antibióticos de nova geração, que incorporam características como evolvabilidade e especificidade, é apresentada como uma estratégia promissora para mitigar os efeitos da resistência (Shim, 2022).

Outros estudos abordam alternativas terapêuticas, como o uso de bacteriófagos e probióticos, enfatizando a necessidade de uma abordagem interdisciplinar e a importância de entender os mecanismos moleculares subjacentes à resistência. A pesquisa sobre terapias combinadas também é destacada como uma estratégia viável, pois pode oferecer uma compreensão mais profunda das interações entre antibióticos e a evolução da resistência (Morales-Durán et al., 2024).

Em conclusão, a literatura revisada aponta para a necessidade urgente de uma abordagem colaborativa e inovadora para enfrentar a resistência antimicrobiana. A interconexão entre saúde humana, animal e ambiental, juntamente com a exploração de novas terapias e a educação sobre o uso responsável de antibióticos, são fundamentais para mitigar os impactos da resistência e garantir a eficácia dos tratamentos no futuro.

REFERÊNCIAS

ANTÃO, E. M., VINCZE, S., HANKE, R., KLIMMEK, L., SUCHECKA, K., LÜBKEBECKER, A., & H. WIELER, L. (2018). Antibiotic resistance, the 3As and the road ahead. <https://core.ac.uk/download/200272685.pdf>

ASNAKEW ABEBE, A. & GODANA BIRHANU, A. (2023). Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular Mechanisms Underlying Drug Resistance Development and Novel Strategies to Combat. [ncbi.nlm.nih.gov](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)

ESTRATÉGIAS utilizadas no combate à resistência bacteriana. *Química Nova*, v. 43, n. 8, p. 1030-1041, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/8357FZYbtRVJB3R5pKFGP6v/>.

FARQUHAR, K. et al. Advancing Drug Resistance Research Through Quantitative Modeling and Synthetic Biology. *arXiv preprint arXiv:2007.03186*, 2020. Disponível em: <https://arxiv.org/abs/2007.03186>.

MKK, F., SAMIUR RASHID, S., MHM, N., I. S. M, Z., BAHARUDIN, R., & NOR MAZILA RAMLI, A. (2019). A clinical update on Antibiotic Resistance Gram-negative bacteria in Malaysia- a review. <https://arxiv.org/pdf/1903.03486>

MORALES-DURÁN, N., LEÓN-BUITIMEA, A., & R. MORONES-RAMÍREZ, J. (2024). Unraveling resistance mechanisms in combination therapy: A comprehensive review of recent advances and future directions. [ncbi.nlm.nih.gov](https://www.ncbi.nlm.nih.gov)

O USO de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a situação em Portugal. *Revista Portuguesa de Saúde Pública*, v. 34, n. 1, p. 11-17, 2016. Disponível em: https://scielo.pt/scielo.php?pid=S0870-90252016000100011&script=sci_arttext.

PINHEIRO, F. et al. Predicting trajectories and mechanisms of antibiotic resistance evolution. *arXiv preprint arXiv:2007.01245*, 2020. Disponível em: <https://arxiv.org/abs/2007.01245>.

PREVENÇÃO e controle de resistência aos antimicrobianos na Atenção Primária à Saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 25, n. 4, p. 1453-1464, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/LsgtvGPKDjpmfj5fKnXDWVvg/>.

RESISTÊNCIA a Antimicrobianos: a formulação da resposta no âmbito da saúde global. *Saúde em Debate*, v. 44, n. 126, p. 607-623, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/sdeb/a/8sybmgm7ZxDmzF8stXfY9KS/>.

RESISTÊNCIA Antimicrobiana: desafios e estratégias para preservar a eficácia dos antibióticos. *Revista F&T*, 2024. Disponível em: <https://revistافت.com.br/resistencia-antimicrobiana-desafios-e-estrategias-para-preservar-a-eficacia-dos-antibioticos/>.

RESISTÊNCIA bacteriana aos antibióticos e suas implicações no manejo clínico. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 24, n. 3, p. 189-196, 2020. Disponível em: <https://bjih.emnuvens.com.br/bjih/article/download/3828/3955/8458>

SHIM, Hyunjin (2022). Three innovations of next-generation antibiotics: evolvability, specificity, and non-immunogenicity. <https://arxiv.org/pdf/2210.14017>

SILVA, R. A. et al. Resistência a Antimicrobianos: a formulação da resposta no âmbito da saúde global. *Saúde em Debate*, v. 44, n. 126, p. 607-623, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.org/article/sdeb/2020.v44n126/607-623/>.

VITALE, M. (2023). Antibiotic Resistance: Do We Need Only Cutting-Edge Methods, or Can New Visions Such as One Health Be More Useful for Learning from Nature?. [ncbi.nlm.nih.gov](https://www.ncbi.nlm.nih.gov)