



## **APLICAÇÕES DAS TÉCNICAS DE IMAGEM NA DETECÇÃO DE BIOFILMES E MECANISMOS DE RESISTÊNCIA EM BACTÉRIAS PATOGÊNICAS**

**Maria do Socorro de Lima Silva**

Faculdade Logos–FALOG- Novo gama GO

**Andréa Pecce Bento**

Faculdade Logos–FALOG- Novo gama GO

**Fabiano Malta Silva**

Faculdade Logos–FALOG- Novo gama GO

**Maria da Conceição Soares Dias**

Faculdade Logos–FALOG- Novo gama GO

**Rayssa Lima Borges Ferreira**

Faculdade Logos–FALOG- Novo gama GO

**Rosangela Maria Almeida Alves**

Faculdade Logos–FALOG- Novo gama GO

**Vandik da Silva Candido**

Faculdade Logos–FALOG- Novo gama GO

### **RESUMO**

A resistência bacteriana, um desafio crítico à saúde pública, é impulsionada por mecanismos como biofilmes, que protegem bactérias contra antimicrobianos, sendo estudados por técnicas de imagem como microscopia eletrônica e fluorescência. Essas ferramentas revelam detalhes morfológicos e estruturais, como espessamento da parede celular e bombas de efluxo, auxiliando no entendimento da fisiopatologia das infecções e no desenvolvimento de terapias direcionadas. O aumento de bactérias multirresistentes, como *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*, destaca a urgência de estratégias para conter essa ameaça global.

**Palavras-chave:** Resistência bacteriana. Biofilmes.

### **1 INTRODUÇÃO**

O problema da resistência bacteriana aos antimicrobianos é um dos maiores desafios enfrentados pela saúde pública global<sup>1,2</sup>. Um dos principais mecanismos associados a essa resistência é a formação de biofilmes, que são estruturas complexas que protegem as bactérias contra agentes antimicrobianos<sup>3,4</sup>. A utilização de técnicas de imagem avançadas, como a microscopia eletrônica de varredura e a microscopia de fluorescência, tem permitido um estudo mais aprofundado desses



biofilmes e outros mecanismos estruturais de resistência<sup>1,5,6</sup>, como o espessamento das paredes celulares e a presença de bombas de efluxo<sup>6-8</sup>. Essas tecnologias oferecem uma visão detalhada das mudanças morfológicas que estão ligadas à resistência, ajudando a entender melhor a fisiopatologia das infecções bacterianas e a desenvolver terapias mais direcionadas<sup>8</sup>. A resistência bacteriana foi identificada pouco tempo depois da introdução dos antibióticos nos anos 1940<sup>9,10</sup>, quando a penicilina, que transformou o tratamento de infecções, começou a perder sua eficácia devido a bactérias que desenvolveram mecanismos de defesa, como a produção de enzimas que neutralizam o antibiótico<sup>5,11</sup>. Desde essa época, o número de bactérias multirresistentes tem aumentado, incluindo patógenos importantes como *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*<sup>9,12,13</sup>.

A resistência bacteriana é vista como uma ameaça significativa à saúde pública mundial<sup>14</sup>, pois leva a infecções mais difíceis de tratar, aumenta a morbidade e a mortalidade, e gera um grande impacto econômico devido à necessidade de tratamentos mais prolongados e complexos, muitas vezes recorrendo a antibióticos de última geração que são menos eficazes e mais caros<sup>10,15,16</sup>. A Organização Mundial da Saúde (OMS), destaca que, sem ações urgentes, as infecções resistentes a medicamentos podem causar mais de 10 milhões de mortes por ano até 2050, superando as mortes por câncer<sup>17,18</sup>. Diante desse cenário alarmante, o estudo da resistência bacteriana tornou-se uma prioridade em saúde pública<sup>9,11</sup>. Entender os mecanismos moleculares de resistência, identificar fatores de risco para a disseminação de cepas resistentes e desenvolver estratégias para o uso responsável de antibióticos são passos fundamentais para controlar essa ameaça<sup>14</sup>. Além disso, a pesquisa de novas terapias, incluindo o desenvolvimento de novos antimicrobianos e alternativas ao uso de antibióticos, é crucial para conter o avanço da resistência bacteriana<sup>8,9,11</sup>.

## 2 OBJETIVO

Este trabalho tem como objetivo explorar o uso de técnicas de imagem, como a microscopia eletrônica e a fluorescência, na identificação e análise de biofilmes bacterianos e outros mecanismos estruturais associados à resistência antimicrobiana. A pesquisa visa demonstrar como essas ferramentas contribuem para a compreensão da fisiopatologia das infecções hospitalares e auxiliam na elaboração de estratégias terapêuticas mais eficazes.

## 3 METODOLOGIA

A metodologia adotada consistiu em uma revisão de literatura científica, com foco em estudos que utilizaram técnicas de imagem aplicadas à análise de biofilmes bacterianos e mecanismos estruturais de resistência antimicrobiana. As buscas foram realizadas em bases de dados como MEDLINE/PUBMED, LILACS e SciELO, priorizando pesquisas que abordassem visualizações de biofilmes, espessamento da parede celular e presença de bombas de efluxo, principalmente em cepas



isoladas de amostras clínicas e ambientes hospitalares. Foram selecionados especificamente estudos que utilizaram técnicas de imagem para análise de biofilmes, estruturas celulares e mecanismos associados à resistência antimicrobiana observados em cepas bacterianas isoladas de amostras clínicas. Também foram avaliadas pesquisas que abordaram a expressão de bombas de efluxo e alterações na parede celular em contextos de infecções hospitalares.

## 4 DESENVOLVIMENTO

### 4.1 MÉTODOS DE IMAGEM NA MICROBIOLOGIA

As técnicas de microscopia eletrônica e fluorescente têm se mostrado indispensáveis na identificação e caracterização de biofilmes bacterianos e estruturas associadas à resistência antimicrobiana<sup>1</sup>. A microscopia eletrônica de varredura (MEV) permite a visualização da morfologia externa das bactérias e a organização tridimensional dos biofilmes, evidenciando a espessura da matriz extracelular e a interação entre as células<sup>1-4</sup>. Já a microscopia eletrônica de transmissão (MET) revela detalhes ultra estruturais do interior das células bacterianas, incluindo alterações na parede celular, espessamento da membrana e acúmulo de substâncias associadas à resistência<sup>4-6</sup>. Estudos demonstram que patógenos como *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* formam biofilmes com complexas arquiteturas que dificultam a penetração de antibióticos<sup>7</sup>. Biofilmes é um dos mecanismos mais comuns e eficazes de resistência bacteriana. Biofilmes consistem em agregados de microrganismos aderidos a superfícies, envolvidos por uma matriz extracelular polimérica (EPS) que os protege contra agentes antimicrobianos e a resposta imune do hospedeiro.

A microscopia eletrônica de varredura (MEV) é amplamente utilizada para visualizar biofilmes, possibilitando a observação de sua organização tridimensional e da espessa camada de EPS que envolve as células bacterianas.<sup>1</sup> Estudos indicam que a estrutura do biofilme atua como uma barreira física, limitando a penetração de antimicrobianos e contribuindo diretamente para a resistência. A análise por MEV evidencia essas estruturas organizadas e densamente protegidas por matriz extracelular, enquanto a MET complementa mostrando modificações internas relacionadas à adaptação bacteriana em ambientes de alta pressão antimicrobiana<sup>8,9</sup>. Em contextos hospitalares, onde a pressão seletiva é elevada, essas técnicas são fundamentais para investigar a persistência de infecções e a falha terapêutica<sup>10</sup>. A microscopia de fluorescência, por sua vez, oferece a vantagem de analisar células vivas e estruturas marcadas com fluoróforos específicos, possibilitando a observação em tempo real de mecanismos como a expressão de bombas de efluxo dos tipos RND e MFS<sup>11</sup>. Esses sistemas são ativados na presença de antibióticos e têm sido associados a níveis elevados de resistência, especialmente em infecções hospitalares crônicas<sup>10,12,13</sup>. A fluorescência também permite múltiplas marcações, o que facilita o estudo de interações entre componentes celulares e agentes antimicrobianos<sup>10</sup>.



A combinação dessas abordagens expande significativamente o entendimento da fisiopatologia das infecções bacterianas resistentes, permitindo não apenas a identificação de biofilmes e mecanismos estruturais de resistência, mas também o direcionamento de terapias mais eficazes<sup>14</sup>. A capacidade de correlacionar dados morfológicos com informações genéticas e funcionais contribui para a medicina personalizada e para o desenvolvimento de fármacos que atuem diretamente sobre alvos estruturais específicos<sup>7,15</sup>. Além disso, os estudos demonstram que as imagens obtidas ajudam a correlacionar dados morfológicos com informações genéticas e fenotípicas, oferecendo uma abordagem mais ampla no diagnóstico microbiológico<sup>11,16</sup>. A utilização combinada dessas técnicas amplia a capacidade de detecção dos mecanismos estruturais de resistência e orienta o desenvolvimento de terapias direcionadas, com foco na desestruturação de biofilmes e inibição de mecanismos como bombas de efluxo<sup>10,17,18</sup>.

Essas técnicas não apenas ampliam a compreensão da biologia bacteriana, mas também ajudam a identificar alvos celulares específicos para novos fármacos. Ao esclarecer como os microrganismos interagem com diferentes compostos, a MET e a MEV contribuem para o desenvolvimento de estratégias eficazes na luta contra infecções bacterianas, especialmente aquelas causadas por cepas resistentes e assim, ser a chave para enfrentar os desafios das infecções resistentes e promover a saúde pública.

Entretanto, ambos os métodos têm suas limitações. A microscopia eletrônica exige um preparo complexo da amostra, que pode alterar a morfologia natural das bactérias, e possui altos custos operacionais, além da necessidade de equipamentos especializados<sup>19,20</sup>. As amostras geralmente devem ser submetidas a um vácuo, limitando a observação de organismos vivos<sup>11</sup>. Já a microscopia de fluorescência apresenta resolução inferior à microscopia eletrônica, o que limita a observação de estruturas muito pequenas. Além disso, depende de marcadores específicos que podem não estar disponíveis para todas as bactérias e pode enfrentar problemas de autofluorescência em algumas amostras, interferindo na interpretação dos resultados<sup>21</sup>.

#### 4.2 IDENTIFICAÇÃO DA RESISTÊNCIA BACTERIANA

A resistência bacteriana está vinculada a fatores que corroboram a ação de antibióticos, o que é muitas vezes consequência do uso indevido de antimicrobianos<sup>22</sup>. Desta forma, determina-se que as bactérias, como foco principal ao organismo, desenvolvendo a capacidade de sobreviver à ação de antibióticos que anteriormente eram eficazes contra elas. Isso significa que infecções que antes eram tratáveis podem se tornar difíceis ou impossíveis de tratar, levando a maiores taxas de morbidade e mortalidade<sup>23</sup>. O uso excessivo de antibióticos, e muitas vezes inadequados, podem causar grandes problemas aos humanos<sup>1</sup>. Quando os antibióticos são usados de forma inadequada, como em infecções virais, as bactérias têm mais chances de desenvolver resistência, e muitas pessoas utilizam antibióticos



sem prescrição médica, o que contribui para a resistência<sup>1,13,23,24</sup>. Uma das ocasiões mais propícias está dentro do ambiente hospitalar, onde as infecções adquiridas em hospitais (IAH) frequentemente envolvem bactérias resistentes devido ao uso intensivo de antibióticos em ambientes hospitalares<sup>19</sup>. Fatores genéticos podem contribuir para que algumas bactérias se incubem, pois elas possuem genes que as tornam naturalmente resistentes a certos antibióticos<sup>25</sup>. Além disso, a transferência de genes de resistência entre bactérias pode ocorrer, aumentando a resistência em populações bacterianas<sup>26,27</sup>.

#### 4.3 MECANISMOS DE RESISTÊNCIA OBSERVADOS EM IMAGENS

A resistência microbiana aos agentes antimicrobianos representa um desafio crítico e crescente nas áreas de microbiologia e saúde pública<sup>2,3</sup>. Vários mecanismos são responsáveis pela capacidade dos microrganismos de resistirem aos tratamentos, entre os quais se destacam a formação de biofilmes, alterações na estrutura da parede celular e a produção de enzimas que inativam os antimicrobianos. As técnicas de imagem, como a microscopia eletrônica e a microscopia de fluorescência, desempenham um papel crucial na visualização e na elucidação desses mecanismos de resistência<sup>28</sup>. A microscopia eletrônica de varredura (MEV) é amplamente utilizada para visualizar biofilmes, possibilitando a observação de sua organização tridimensional e da espessa camada de EPS que envolve as células bacterianas. Estudos indicam que a estrutura do biofilme atua como uma barreira física, limitando a penetração de antimicrobianos e contribuindo diretamente para a resistência<sup>26,27</sup>.

Além disso, a microscopia de fluorescência confocal é fundamental para o estudo dinâmico dos biofilmes em tempo real<sup>10,29</sup>. A utilização de fluoróforos para marcar células vivas e componentes da matriz permite a visualização de processos biológicos, como a formação e a maturação dos biofilmes, além da análise de interações bacterianas internas. A microscopia confocal também revela a heterogeneidade dentro dos biofilmes, mostrando áreas de crescimento bacteriano reduzido ou a presença de células dormentes, as quais são particularmente resistentes aos tratamentos antimicrobianos<sup>15</sup>. Modificações na estrutura da parede celular constitui outro mecanismo crítico de resistência, especialmente em bactérias Gram-negativas, que apresentam uma barreira externa de lipopolissacarídeos (LPS) que dificulta a entrada de antimicrobianos<sup>30</sup>. A microscopia eletrônica de transmissão (MET) é indispensável para a visualização detalhada das camadas da parede celular, permitindo a identificação de alterações morfológicas associadas à resistência<sup>15</sup>. Mutações que modificam os poros (porinas) da membrana externa podem ser detectadas em escala nanométrica, mostrando uma redução na permeabilidade a antibióticos como penicilinas e cefalosporinas<sup>31,32</sup>.

Em bactérias Gram-positivas, o espessamento da parede celular, que confere resistência a agentes como a vancomicina, também pode ser evidenciado por meio de imagens de microscopia eletrônica. Essas imagens proporcionam uma compreensão detalhada das mudanças estruturais que dificultam a ação eficaz dos antimicrobianos, revelando adaptações cruciais para a sobrevivência



bacteriana em ambientes hostis<sup>33</sup>. Além de biofilmes e alterações na parede celular, a microscopia tem possibilitado a visualização de outros mecanismos de resistência, como a presença de bombas de efluxo e a produção de enzimas inativadoras de antibióticos<sup>1,15,34</sup>. A microscopia de fluorescência permite identificar a localização e a atividade dessas bombas de efluxo, que atuam exportando antimicrobianos para fora da célula<sup>29</sup>. O estudo de sua distribuição em diferentes regiões da membrana celular é crucial para compreender como elas contribuem para a resistência a múltiplos medicamentos<sup>21,35</sup>. A microscopia eletrônica também tem sido eficaz na detecção da produção de enzimas, como as beta-lactamases, que degradam antibióticos beta-lactâmicos. A observação de agregados enzimáticos e sua associação com regiões celulares específicas é facilitada pelo uso de marcadores, oferecendo uma visão precisa e detalhada desse mecanismo de resistência<sup>28,33,36</sup>.

## 5 ASPECTOS CLÍNICOS E DIREÇÕES FUTURAS

A utilização de técnicas na avaliação de doenças imunológicas é um fenômeno novo e de grande impacto atualmente, as opções de diagnóstico e tratamento dessas doenças por vírus são mais adequadas à cultura e à tecnologia<sup>37</sup>. de prevenção, que se baseia na cultura e na tecnologia de prevenção, que tem um efeito significativo. pode ser demorado e sem intercorrências em doenças que mudam rapidamente. Novas tecnologias que incluem imagens de alta resolução com inteligência artificial são capazes de fornecer uma imagem mais clara do sistema imunológico<sup>21</sup>. Este sistema pode ter impacto direto no atendimento, permitindo que os médicos se cuidem melhor e mais rápido. A demonstração de mecanismos de proteção ou a mudança de alvos bacterianos, pode facilitar a seleção de métodos de tratamento, evitando o uso de antibióticos de amplo espectro. Isto não só melhora os resultados dos pacientes, mas também reduz o risco de novos ataques devido ao uso de antibióticos inadequados<sup>19,20</sup>. Além disso, a capacidade de detectar resistência bacteriana esporádica aos antibióticos pode permitir um tratamento melhorado. Por exemplo, a tecnologia pode ser utilizada para monitorizar os efeitos de diferentes combinações ou alterações de medicamentos anti-inflamatórios, para melhorar o controle do tratamento durante doenças graves ou doenças como infecções clínicas e osteomielite<sup>38</sup>.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora a tecnologia para imagiologia imunológica tenha avançado, há necessidade de expandir a investigação em muitas áreas. Primeiro, mais pesquisas clínicas deveriam ser feitas para validar esses métodos em diferentes hospitais para aumentar sua eficácia e viabilidade. Além disso, é importante que o estudo investigue o potencial desta tecnologia para detectar baixa resistência ou novas mutações em novas doenças. Outra área que merece mais atenção é o desenvolvimento de softwares de análise de imagens com inteligência artificial para agilizar o processo de interpretação de imagens.



Algoritmos avançados podem ser treinados para identificar corretamente diferentes sistemas imunológicos, melhorando a precisão do diagnóstico e reduzindo o erro humano. O desenvolvimento da tecnologia de IA para a análise de imagens de microscopia avançada no ambiente clínico é importante para o futuro deste método.

É também importante que pesquisas futuras examinem a integração destas novas tecnologias nos sistemas médicos existentes. A combinação de dados clínicos e de imagem pode permitir um controle de infecção rápido e coordenado. Além disso, o desenvolvimento de dispositivos fáceis de usar pode fornecer novas soluções para diagnóstico em tempo real, especialmente em áreas remotas ou de difícil acesso. Em suma, a investigação da resistência aos antibióticos pode ser evolutiva. Há resultados imediatos no desenvolvimento da epidemiologia e dos cuidados pessoais, enquanto o desenvolvimento desta tecnologia e dos seus conteúdos continua. As técnicas de imagem são fundamentais para a detecção e análise dos mecanismos estruturais que contribuem para a resistência bacteriana. A identificação de biofilmes, alterações na parede celular e bombas de efluxo por meio de microscopia eletrônica e fluorescente representa um avanço significativo no campo da microbiologia clínica. Tais ferramentas permitem não apenas uma melhor compreensão da organização estrutural associada à resistência, mas também a proposição de novas estratégias terapêuticas voltadas para o controle de infecções resistentes, especialmente aquelas sustentadas pela formação de biofilmes.



## REFERÊNCIAS

EDWARDS, D. Mechanisms of drug resistance. In: *Antimicrobial drug action*. London: Macmillan Education UK, 1980. p. 55-81.

FAIZULLIN, D. A.; KOBELEV, A. V.; KLEMENT'EV, S. V. et al. Application of scanning electron microscopy and IR spectroscopy for a timely evaluation of the morphology and chemical composition of bacterial films during batch cultivation. *Proceedings of Universities Applied Chemistry and Biotechnology*, v. 12, p. 406-416, 2022.

RELUCENTI, M.; FAMILIARI, G.; DONFRANCESCO, O. et al. Microscopy methods for biofilm imaging: focus on SEM and VP-SEM pros and cons. *Biology (Basel)*, v. 10, n. 51, 2021.

HICKEY, W. J.; SHETTY, A. R.; MASSEY, R. J. et al. Three-dimensional bright-field scanning transmission electron microscopy elucidate novel nanostructure in microbial biofilms. *Journal of Microscopy*, v. 265, p. 3-10, 2017.

GAMALATHGE, P. U.; KULARATNA, S.; CARTER, H. E. et al. Cost-effectiveness of interventions to reduce the risk of healthcare-acquired infections in middle-income countries: a systematic review. *Journal of Infection Prevention*, v. 20, p. 266-273, 2019.

LI, P.; LI, Y.; ZHANG, Y. et al. Economic burden attributable to healthcare-associated infections in tertiary public hospitals of Central China: a multi-centre case-control study. *Epidemiology and Infection*, v. 150, e155, 2022.

DIKKATWAR, M. S.; CHAND, S.; VARGHESE, T. P. et al. Antimicrobial stewardship: smart approach to combat antibiotic resistance. *Anti-Infective Agents*, v. 22, 2024. Epub ahead of print. DOI: 10.2174/0122113525274628231220062819.

SHELKE, Y. P.; BANKAR, N. J.; BANDRE, G. R. et al. An overview of preventive strategies and the role of various organizations in combating antimicrobial resistance. *Cureus*, 2023. Epub ahead of print. DOI: 10.7759/cureus.44666.

SULTANA, M.; PERVES, N.; UDDIN, N. et al. The vicious impact of antimicrobial resistance on global public health security and the role of healthcare systems and policy in combating AMR. *World Journal of Public Health*, v. 9, p. 286-294, 2024.

KONG, Y.; JIANG, Q.; ZHANG, F. et al. Small molecular fluorescent probes: application progress of specific bacteria detection and antibacterial phototherapy. *Chemistry – An Asian Journal*, v. 18, 2023. Epub ahead of print. DOI: 10.1002/asia.202300178.

HAYNES, M. K.; GARCIA, M.; PETERS, R. et al. High-throughput flow cytometry screening of multidrug efflux systems. In: [Título do livro ou evento não especificado]. [Local]: [Editora], 2018. p. 293-318.

DAVIES, J.; DAVIES, D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, v. 74, p. 417-433, 2010.

DOSS, M. S. A literature review on the evolution of antibiotic resistance and its impact. *UC Merced Undergraduate Research Journal*, v. 17, 2024. Epub ahead of print. DOI: 10.5070/M417164606.

FARHAT, N.; KHAN, A. U. Therapeutic approaches to combat the global antibiotic resistance challenge. *Future Microbiology*, v. 17, p. 1515-1529, 2022.



BATCHELDER, J. I.; HARE, P. J.; MOK, W. W. K. Resistance-resistant antibacterial treatment strategies. *Frontiers in Antibiotics*, v. 2, 2023. Epub ahead of print. DOI: 10.3389/frabi.2023.1093156.

YAMASAKI, S.; ZWAMA, M.; YONEDA, T. et al. Drug resistance and physiological roles of RND multidrug efflux pumps in *Salmonella enterica*, *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiology (New York)*, v. 169, 2023. Epub ahead of print. DOI: 10.1099/mic.0.001322.

JANA, S.; CHAKRABORTY, T. Contribution of biofilm activity in development of antibiotic resistance - a global threat. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, v. 80, 2023. Epub ahead of print. DOI: 10.47583/ijpsrr.2023.v80i01.008.

SUTTON, N. A.; HUGHES, N.; HANDLEY, P. S. A comparison of conventional SEM techniques, low temperature SEM and the electroscan wet scanning electron microscope to study the structure of a biofilm of *Streptococcus crista* CR3. *Journal of Applied Bacteriology*, v. 76, p. 448-454, 1994.

MALYSHEV, D.; LEE, C. C.; ANDERSSON, M. Evaluating bacterial spore preparation methods for scanning electron microscopy. [S.l.: s.n.], 2023. Epub ahead of print. DOI: 10.21203/rs.3.rs-3317159/v1.

YING LEE, J. T.; AVISHAI, N.; CONNIE TARN, K. P. The OTO specimen preparation method for optimal scanning electron microscopy imaging of *Pseudomonas aeruginosa*. *Microscopy and Microanalysis*, v. 21, p. 833-834, 2015.

VIEIRA, J.; MENDES, M. V.; ALBUQUERQUE, P. et al. A novel approach for the identification of bacterial taxa-specific molecular markers. *Letters in Applied Microbiology*, v. 44, p. 506-512, 2007.

LONARE, P. R. Global impact of antibiotic resistance. *International Journal of Research in Applied Science & Engineering Technology*, v. 12, p. 378-383, 2024.

SHALLCROSS, L. J.; DAVIES, D. S. C. Antibiotic overuse: a key driver of antimicrobial resistance. *British Journal of General Practice*, v. 64, p. 604-605, 2014.

WOC-COLBURN, L.; FRANCISCO, D. M. A. Multidrug resistance bacterial infection. In: *Highly infectious diseases in critical care*. Cham: Springer International Publishing, 2020. p. 139-146.

HARRIS, M.; FASOLINO, T.; IVANKOVIC, D. et al. Genetic factors that contribute to antibiotic resistance through intrinsic and acquired bacterial genes in urinary tract infections. *Microorganisms*, v. 11, n. 1407, 2023.

MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, L.; CALVO, J. Desarrollo de las resistencias a los antibióticos: causas, consecuencias y su importancia para la salud pública. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, v. 28, p. 4-9, 2010.

ADESOLA, R. O.; MOSES, O. O. Common genetic mechanisms implicated in antibiotic resistance. *Genetics & Applications*, v. 6, p. 1-10, 2022.

ADESOLA, R. O.; MOSES, O. O. Common genetic mechanisms implicated in antibiotic resistance. *Genetics & Applications*, v. 6, p. 1-10, 2022.

WALENKIEWICZ, B.; VANNIEUWENHZE, M. S. Fluorescent d-amino acid-based approach enabling fast and reliable measure of antibiotic susceptibility in bacterial cells. *ACS Chemical Biology*, v. 20, p. 162-171, 2025.

IMPEY, R. E.; HAWKINS, D. A.; SUTTON, J. M. et al. Overcoming intrinsic and acquired resistance mechanisms associated with the cell wall of Gram-negative bacteria. *Antibiotics*, v. 9, n. 623, 2020.

BEHMARD, E.; NAJAFI, A.; AHMADI, A. Understanding the resistance mechanism of penicillin binding protein 1a mutant against cefotaxime using molecular dynamic simulation. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, v. 37, p. 741-749, 2019.

CLARK, D. Permeability and susceptibility of *Escherichia coli* to  $\beta$ -lactam compounds. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 19, p. 369-370, 1981.

RAJPUT, P.; NAHAR, K. S.; RAHMAN, K. M. Evaluation of antibiotic resistance mechanisms in Gram-positive bacteria. *Antibiotics*, v. 13, n. 1197, 2024.

MUNITA, J. M.; ARIAS, C. A. Mechanisms of antibiotic resistance. *Microbiology Spectrum*, v. 4, 2016. DOI: 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015.

SHARMA, S.; KAUSHIK, V.; KULSHRESTHA, M. et al. Different efflux pump systems in *Acinetobacter baumannii* and their role in multidrug resistance. In: [Título do livro ou evento não especificado]. [Local]: [Editora], 2023. p. 155-168.

NAWROCKI, K.; CRISPELL, E.; MCBRIDE, S. Antimicrobial peptide resistance mechanisms of Gram-positive bacteria. *Antibiotics*, v. 3, p. 461-492, 2014.

DEMMLER-HARRISON, G. J. Healthcare-associated viral infections: considerations for nosocomial transmission and infection control. In: *Healthcare-associated infections in children*. Cham: Springer International Publishing, 2019. p. 229-257.

SHIPITSYNA, I. V.; OSIPOVA, E. V.; ASTASHOVA, O. A. et al. Monitoring of the leading causative agents of osteomyelitis and their antibiotic resistance. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*, v. 65, p. 562-566, 2020.