

RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA E OS DESAFIOS DA TERAPÊUTICA MODERNA PARA O CONTROLE DE INFECÇÕES POR CORYNEBACTERIUM SP

ANTIMICROBIAL RESISTANCE AND THE CHALLENGES OF MODERN THERAPY FOR THE CONTROL OF INFECTIONS CAUSED BY CORYNEBACTERIUM SP

RESISTENCIA ANTIMICROBIANA Y LOS DESAFÍOS DE LA TERAPIA MODERNA PARA EL CONTROL DE LAS INFECCIONES POR CORYNEBACTERIUM SP



10.56238/edimpecto2025.090-050

João Inácio Diniz Ferreira

Mestrando em Biociências Aplicada à Saúde

Instituição: Centro Universitário do Maranhão (CEUMA)

E-mail: jidferreiraenf@gmail.com

Orcid: 0009-0003-6059-2693

Ana Thalia Sousa Carvalho

Graduanda em Biomedicina

Instituição: Centro Universitário do Maranhão (CEUMA)

E-mail: anathaliasousa17@gmail.com

Orcid: 0009-0007-5206-6270

Ingrid Thaís Nogueira dos Santos

Graduanda em Biomedicina

Instituição: Centro Universitário do Maranhão (CEUMA)

E-mail: ingirdthais@gmail.com

Orcid: 0009-0002-3788-0956

Alice Maely Almeida Lima

Graduanda em Biomedicina

Instituição: Centro Universitário do Maranhão (CEUMA)

E-mail: alicemaelyal@gmail.com

Orcid: 0009-0001-6120-8855

Andressa Cantanhede Azevedo

Graduanda em Biomedicina

Instituição: Centro Universitário do Maranhão (CEUMA)

E-mail: andressa.azevedo@icloud.com

Orcid: 0009-0008-6396-7717



Jhenify Beckhan Silva Moreira

Graduando em Biomedicina

Instituição: Centro Universitário do Maranhão (CEUMA)

E-mail: jhenifybeckhansilvamoreira@gmail.com

Orcid: 0009-0004-6862-1337

Vitor da Silva Moraes

Graduando em Biomedicina

Instituição: Centro Universitário do Maranhão (CEUMA)

E-mail: vitorsilvamoraesbiomed@gmail.com

Orcid: 0009-0008-1733-6738

Ágna Scarlat Silva Lopes

Graduanda em Biomedicina

Instituição: Centro Universitário do Maranhão (CEUMA)

E-mail: sagnascarlat@gmail.com

Orcid: 0009-0006-8734-9038

Rafaella Coelho Oliveira

Mestranda em Biociências Aplicadas à Saúde

Instituição: Centro Universitário do Maranhão (CEUMA)

E-mail: raffaellaoliveira236@gmail.com

Orcid: 0009-0003-0508-9243

Weldson Ricardo Silva Gomes

Mestrando em Biociências Aplicadas à Saúde

Instituição: Centro Universitário do Maranhão (CEUMA)

E-mail: ricksilva483@gmail.com

Orcid: 0009-0009-3502-8322

Gessiane dos Santos de Souza

Mestranda em Biociências Aplicadas à Saúde

Instituição: Centro Universitário do Maranhão (CEUMA)

E-mail: santosgessiane33@gmail.com

Orcid: 0009-0008-4134-5394

Camila Guerra Martinez

Docente do Mestrado em Biociências Aplicadas à Saúde

Instituição: Centro Universitário do Maranhão (CEUMA)

E-mail: camila005150@ceuma.com.br

Orcid: 0000-0001-6116-9182

RESUMO

As espécies do gênero *Corynebacterium* são bactérias Gram-positivas, pleomórficas, amplamente distribuídas no ambiente e na microbiota humana, comumente descritas como “difteroides” quando isolados em amostras clínicas. Embora a espécie-ícone seja *Corynebacterium diphtheriae*, agente da difteria clássica, nos últimos anos tem-se observado um aumento notório na implicação de outras espécies de *Corynebacterium* (em especial as não-difteroides como *Corynebacterium striatum*) como patógenos oportunistas ou emergentes em ambiente hospitalar, associados a infecções de pele/tecidos moles, dispositivos implantados, articulações, entre outros. Por esta razão, a sua resistência a antibióticos tornou-se preocupante. Os estudos recentes apontam para múltiplos mecanismos de

Conhecimento em Rede: Explorando a Multidisciplinaridade 3ª Edição

RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA E OS DESAFIOS DA TERAPÊUTICA MODERNA PARA O CONTROLE DE INFECÇÕES POR CORYNEBACTERIUM SP

resistência, incluindo aquisição genética, mutações cromossômicas, elementos móveis, alterações de alvo e formação de biofilme. Esse cenário tem gerado desafios clínicos e epidemiológicos significativos, exigindo novas abordagens terapêuticas. Como alternativas promissoras, destacam-se o uso de compostos naturais, como óleos essenciais e extratos de plantas, que atuam de forma multifatorial sobre a estrutura celular e o metabolismo bacteriano, reduzindo a virulência e a formação de biofilme. Além disso, os metabólitos secundários produzidos por *Streptomyces* e outras actinobactérias têm demonstrado potencial antimicrobiano contra *Corynebacterium sp.*, interferindo na síntese da parede celular e na integridade da membrana. Diante disso, a compreensão dos mecanismos de resistência e a exploração de terapias alternativas são fundamentais para o desenvolvimento de estratégias inovadoras e sustentáveis de combate às infecções causadas por *Corynebacterium sp.*, contribuindo para o enfrentamento global da resistência antimicrobiana.

Palavras-chave: *Corynebacterium*. Resistência Antimicrobiana. Terapia Alternativa.

ABSTRACT

Species of the genus *Corynebacterium* are Gram-positive, pleomorphic bacteria widely distributed in the environment and in the human microbiota, commonly described as "diphtheroids" when isolated from clinical samples. Although the iconic species is *Corynebacterium diphtheriae*, the agent of classic diphtheria, in recent years there has been a notable increase in the involvement of other *Corynebacterium* species (especially non-diphtheroids such as *Corynebacterium striatum*) as opportunistic or emerging pathogens in the hospital setting, associated with skin/soft tissue infections, implanted devices, joints, among others. For this reason, their antibiotic resistance has become a concern. Recent studies point to multiple resistance mechanisms, including genetic acquisition, chromosomal mutations, mobile elements, target alterations, and biofilm formation. This scenario has generated significant clinical and epidemiological challenges, requiring new therapeutic approaches. As promising alternatives, the use of natural compounds, such as essential oils and plant extracts, stands out, acting in a multifactorial way on the cellular structure and bacterial metabolism, reducing virulence and biofilm formation. In addition, secondary metabolites produced by *Streptomyces* and other actinobacteria have shown antimicrobial potential against *Corynebacterium sp.*, interfering with cell wall synthesis and membrane integrity. Therefore, understanding the mechanisms of resistance and exploring alternative therapies are fundamental for the development of innovative and sustainable strategies to combat infections caused by *Corynebacterium sp.*, contributing to the global fight against antimicrobial resistance.

Keywords: *Corynebacterium*. Antimicrobial Resistance. Alternative Therapy.

RESUMEN

Las especies del género *Corynebacterium* son bacterias pleomórficas Gram positivas, ampliamente distribuidas en el ambiente y en la microbiota humana, comúnmente denominadas "difteroides" cuando se aíslan en muestras clínicas. Si bien la especie emblemática es *Corynebacterium diphtheriae*, agente de la difteria clásica, en los últimos años se ha observado un aumento notable en la presencia de otras especies de *Corynebacterium* (especialmente no difteroides, como *Corynebacterium striatum*) como patógenos oportunistas o emergentes en el ámbito hospitalario, asociadas a infecciones de piel y tejidos blandos, dispositivos implantados, articulaciones, entre otras. Por este motivo, su resistencia a los antibióticos se ha convertido en una preocupación. Estudios recientes señalan múltiples mecanismos de resistencia, incluyendo la adquisición genética, mutaciones cromosómicas, elementos móviles, alteraciones de la diana y formación de biopelículas. Este escenario ha generado importantes desafíos clínicos y epidemiológicos, que requieren nuevas estrategias terapéuticas. Entre las alternativas prometedoras se encuentra el uso de compuestos naturales, como aceites esenciales y extractos de plantas, que actúan de forma multifactorial sobre la estructura celular y el metabolismo bacteriano,



reduciendo la virulencia y la formación de biopelículas. Además, los metabolitos secundarios producidos por *Streptomyces* y otras actinobacterias han demostrado potencial antimicrobiano contra *Corynebacterium sp.*, interfiriendo con la síntesis de la pared celular y la integridad de la membrana. Por lo tanto, comprender los mecanismos de resistencia y explorar terapias alternativas es fundamental para el desarrollo de estrategias innovadoras y sostenibles para combatir las infecciones causadas por *Corynebacterium sp.*, contribuyendo así a la lucha global contra la resistencia antimicrobiana.

Palabras clave: *Corynebacterium*. Resistencia Antimicrobiana. Terapia Alternativa.

1 INTRODUÇÃO

Corynebacterium sp. (família *Corynebacteriaceae*) apresenta sua forma em bastonetes, Gram-positiva pleomórfica, ou seja, podem mudar de forma e tamanho, apresentando diferentes aparências ao longo de seu ciclo de vida, não esporulados, são classificadas quanto ao metabolismo respiratório como aeróbias ou, na maioria dos casos, anaeróbias facultativas (Milosavljevic *et al.*, 2021). Essas bactérias estão presentes tanto no ambiente quanto na microbiota humana, sendo consideradas comensais da pele, mucosas ou oronasofaringe. No entanto, muitas espécies de *Corynebacterium* são agora reconhecidas como oportunistas ou patogênicas em condições específicas. Especificamente, a espécie mais reconhecida é a *Corynebacterium diphtheriae*, classicamente associada à difteria (Martins *et al.*, 2023).

Os sintomas da difteria incluem faringite, febre e inchaço no pescoço ou na área ao redor da lesão cutânea. As lesões diftéricas são cobertas por uma pseudomembrana. Embora a vacinação tenha tornado a difteria uma doença rara, surtos da doença ainda ocorrem em grupos não imunizados e imunocomprometidos ou em regiões onde os programas de imunização ativa foram interrompidos (Murphy, 1996).

As cepas de *Corynebacterium diphtheriae* toxigênicas carregam o gene estrutural da toxina diftérica, gene *tox* e apresenta vários biotipos (*mitis*, *intermedius*, *gravis*) com ligeiras diferenças em virulência e morfologia (Murphy, 1996). Contudo, muitas isoladas clínicas de *C. diphtheriae* são não-toxigênicas, e apesar disso podem causar doença severa. Recentemente, em Washington (EUA) foi documentado aumento de casos com *C. diphtheriae* não-toxigênica associada a bacteremia ou endocardite (Xie *et al.*, 2024).

Diferentemente de *Corynebacterium diphtheriae*, cuja patogenicidade clássica decorre da produção da toxina diftérica, as espécies não-difteroides — entre as quais se destacam *Corynebacterium striatum*, *Corynebacterium jeikeium*, *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*, *Corynebacterium urealyticum*, *Corynebacterium kroppenstedtii* e *Corynebacterium macginleyi* — expressam um conjunto de fatores de virulência que favorecem a colonização persistente, a formação de biofilmes, a resistência antimicrobiana e a sobrevivência em superfícies abióticas, o que lhes confere papel crescente como patógenos emergentes em infecções nosocomiais complexas (Díez-Aguilar *et al.*, 2012; Souza *et al.*, 2015). A patogênese das infecções por *Corynebacterium* não-difteroides resulta de uma interação multifatorial entre o microrganismo e o hospedeiro. Estas espécies, normalmente integrantes da microbiota cutânea e mucosa, adquirem relevância clínica quando ocorre ruptura de barreiras epiteliais, introdução de dispositivos médicos invasivos, imunossupressão ou hospitalização prolongada, como observado em pacientes oncológicos (Martins, 2014).



O reconhecimento de *Corynebacterium* não-difteroides como verdadeiros patógenos, e não apenas contaminantes, tem sido consolidado pela correlação entre a presença do microrganismo em locais normalmente estéreis, a evidência de resposta inflamatória local e a recuperação monoclonal do agente em culturas repetidas (Funke *et al.*, 1997; Mitchell e Markantonis, 2025; Nudel *et al.*, 2018). A taxa de mortalidade associada a bacteremias por *Corynebacterium* não-difteroides aproxima-se de 15% a 25%, dependendo do estado imunológico do hospedeiro, da adequação terapêutica e da espécie (Bläckberg *et al.*, 2021). Do ponto de vista clínico, a apresentação das infecções é heterogênea. As bacteremias frequentemente manifestam-se de modo subagudo, podendo evoluir para endocardite infecciosa, sobretudo quando há presença de válvulas protéticas (Bläckberg *et al.*, 2021; Díez-Aguilar *et al.*, 2012).

De acordo com Organização Mundial da Saúde (OMS) essas espécies podem estar aumentando os casos de resistência antimicrobiana em internações hospitalares prolongadas por pressão seletiva de antibióticos (WHO, 2024). A habilidade dessas bactérias de formar biofilmes em superfícies inertes e tecidos humanos complica a ação de antimicrobianos e a completa eliminação da infecção (Nasrollahian, 2024). Ademais, a questão é intensificada pelo uso excessivo de antibióticos, seja em contextos clínicos ou na agricultura, o que gera pressão seletiva e facilita a propagação de genes resistentes (Jubeh *et al.*, 2020).

2 MECANISMOS DE RESISTÊNCIA DE *CORYNEBACTERIUM SPP*

As espécies de *Corynebacterium* têm ganhado crescente atenção clínica pela frequência de isolamento, especialmente em ambientes hospitalares, e pela resistência a múltiplas classes de antibióticos. A análise de 1.925 isolados de *Corynebacterium* não-difteróides, entre 2012 e 2023, mostrou diminuição acentuada da suscetibilidade à penicilina (de 47,5% em 2012 para 20,6% em 2023) e à eritromicina (de 22,4% para 13,2%) no referido período (Khodadadi *et al.*, 2024). Demonstrando que as espécies de *Corynebacterium* deixaram de ser categorias “sempre sensíveis” e agora devem ser consideradas no contexto de resistência antimicrobiana. No entanto, comparado a gêneros mais estudados (como *Staphylococcus* ou *Enterococcus*), o conhecimento mecanístico da resistência em *Corynebacterium* ainda está em evolução.

Neste sentido, focaremos em três mecanismos principais de resistência em *Corynebacterium*: (1) modificação dos alvos/beta-lactâmicos; (2) aquisição de genes de resistência por elementos móveis; (3) mutações de alvo e alterações de permeabilidade/efluxão, incluindo fluoroquinolonas e daptomicina. Em seguida, discutiremos as dificuldades e implicações clínicas e os avanços recentes no campo.

2.1 ALTERAÇÕES DE ALVOS E RESISTÊNCIA A β -LACTÂMICOS

Um dos mecanismos mais descritos na literatura sobre resistência antimicrobiana em *Corynebacterium* é a alteração dos alvos dos antibióticos β -lactâmicos. A análise genética de *Corynebacterium* isolados entre 2008 e 2017 na França revelou a presença de uma proteína PBP acessória denominada PBP2m, que reduz a eficácia desses antibióticos. O gene dessa proteína encontra-se em diferentes contextos genômicos, inclusive em um plasmídeo de ~73 kb em *C. diphtheriae*, evidenciando a possibilidade de transmissão horizontal (Hennart *et al.*, 2020). Para confirmar esses dados, a expressão heteróloga de *pbp2m* em diferentes cepas de *Corynebacterium* conferiu resistência a β -lactâmicos, demonstrando que esse tipo de PBP de baixa afinidade atua como mecanismo chave (Hennart *et al.*, 2020; Lavollay *et al.*, 2024).

Em 2021, um caso fatal de difteria respiratória causada por *C. diphtheriae* resistente a β -lactâmicos apresentou gene *pbp2m* e alta resistência à penicilina e aos inibidores de β -lactamase. Importa ainda notar que este mecanismo não se restringe à *C. diphtheriae*: a presença de *pbp2m* em outros *Corynebacterium* sugere que a alteração de alvos β -lactâmicos é um mecanismo generalizado no gênero (Forde *et al.*, 2020). Na prática clínica, tal mecanismo significa que antibióticos β -lactâmicos de uso padrão (penicilina, amoxicilina, cefalosporinas) podem não ter eficácia ou podem falhar—o que eleva a importância de testes de sensibilidade específicos para *Corynebacterium*, especialmente em infecções graves ou associadas a dispositivos. Além disso, a presença deste mecanismo implica em aumento de custo no tratamento, toxicidade e seleção de resistências subsequentes.

Embora o número de estudos mecanísticos em *Corynebacterium* seja ainda limitado, o reconhecimento de PBP2m altera o paradigma: a resistência não depende exclusivamente de β -lactamases, mas de substituição de alvo.

2.2 AQUISIÇÃO DE GENES DE RESISTÊNCIA POR ELEMENTOS MÓVEIS

O segundo mecanismo relevante refere-se à aquisição, via elementos móveis, de genes codificando modificações enzimáticas ou de metabolismo que conferem resistência a classes de antibióticos.

Dentro desse panorama, a presença do gene *erm(X)* está fortemente associada em *Corynebacterium spp* ao fenótipo de resistência a macrolídeos, lincosamidas e estreptograminas tipo b, denominado MLSb (Ortiz-Pérez *et al.*, 2010). Em 254 cepas clínicas avaliadas, 171 (~67 %) tinham o gene *erm(X)* e apresentavam o fenótipo MLSb (Ortiz-Pérez *et al.*, 2010). O gene *erm(X)* de *C. diphtheriae* está localizado dentro de um plasmídeo pNG2 de 14,5 kbp (Hodgson *et al.*, 1981), enquanto em *C. xerosis* está localizado dentro do transposon Tn5432 que por sua vez era carregado pelo plasmídeo R de 50 kbp, pTP10. (Tauch *et al.*, 1995). Adicionalmente, a aquisição desse gene pode



ocorrer em até 72 horas, como recentemente demonstrado, em um isolado hospitalar de *C. striatum*, com mudança de sensibilidade à eritromicina; o que demonstra a relevância clínica do gene e sua mobilidade horizontal (Chen *et al.*, 2025).

A aquisição desse gene permite que cepas de *Corynebacterium* tenham resistência a múltiplas classes de antibióticos, o que complica o tratamento empírico e impõe necessidade de terapias de segunda linha. Além disso, uma dificuldade inerente a este mecanismo é a detecção laboratorial: muitos laboratórios clínicos não testam *Corynebacterium* especificamente, e a presença de genes de resistência pode não ser evidenciada em antibiograma padrão. Além disso, a presença em plasmídeos ou transposons favorece a disseminação entre cepas ou espécies, o que representa risco epidemiológico.

2.3 MUTAÇÕES DE ALVO E RESISTÊNCIA A FLUOROQUINOLONAS E DAPTOMICINA

O terceiro mecanismo aborda mutações em genes alvo, bem como alterações na membrana ou bombas de efluxão que diminuem a concentração eficaz do antibiótico intracelular, especialmente em antibióticos de “última linha”.

O principal alvo das fluoroquinolonas em bactérias gram-negativas é a DNA girase, uma topoisomerase do tipo II necessária para a replicação e transcrição do DNA (Cambau e Gutmann, 1993). A DNA girase, composta por duas subunidades A e duas subunidades B, é codificada pelos genes *gyrA* e *gyrB*. Nesses organismos, a resistência às fluoroquinolonas tem se mostrado associada, mais frequentemente, a alterações no gene *gyrA* (Deguchi *et al.*, 1996). Mutações no gene *gyrA* também tem sido associada a resistência a fluoroquinolonas em *Corynebacterium*, como em *C. kroppenstedtii* resistentes à ciprofloxacina (Zhang *et al.*, 2023).

Além disso, em *Corynebacterium striatum*, foi reportado mecanismo de resistência à Daptomicina, envolvendo mutações de perda de função no gene *pgsA2* (“*phosphatidylglycerol synthase A2*”), o que leva à remoção de fosfatidilglicerol (PG) da membrana, alterando o alvo de daptomicina (Goldner *et al.*, 2018). Esse tipo de mecanismo evidencia que, mesmo antibióticos reservados, podem haver falhas terapêuticas graves. Clinicamente, tais resistências levantam dilemas como falta de opções orais confiáveis, necessidade de terapias prolongadas e custo/risco maiores.

3 TERAPIAS ALTERNATIVAS NO TRATAMENTO DE INFECÇÕES POR *CORYNEBACTERIUM SP*

Diante do crescimento da resistência antimicrobiana em cepas de *Corynebacterium* — tanto as espécies clássicas como *Corynebacterium diphtheriae* quanto as não-diftéricas oportunistas — torna-se imperativo investigar alternativas terapêuticas além dos antibióticos convencionais. Entre as estratégias estudadas, se destacam a terapia com fagos, os produtos metabólicos de microrganismos,

substâncias naturais, como óleos essenciais e fitoterapia, além do uso de nanotecnologia. Essas estratégias têm o potencial de superar os mecanismos de resistência descritos anteriormente, e atuar em outros, como as bombas de efluxo e biofilme (Durr e Leipzig, 2023). Embora os estudos especificamente dirigidos a *Corynebacterium* sejam relativamente escassos, há evidências suficientes para delinear oportunidades e lacunas para pesquisa futura.

3.1 COMPOSTOS NATURAIS E FITOTERÁPICOS

A utilização de princípios ativos vegetais para tratamentos antimicrobianos tem recebido atenção renovada frente à emergência de cepas resistentes. Estudos de fitoterápicos apontam para mecanismos de ação variados — inibição de biofilme, modulação de *quorum-sensing*, alteração da permeabilidade de membrana, entre outros. Embora a maioria das investigações se centre em patógenos mais comuns (por exemplo, *Staphylococcus aureus* ou *Escherichia coli*), algumas investigações dirigidas a *Corynebacterium* indicam que esse campo pode ser frutífero. Um estudo realizado no nordeste brasileiro avaliou extratos etanólicos de plantas regionais contra *Corynebacterium pseudotuberculosis* — agente da linfadenite caseosa em pequenos ruminantes — e demonstrou que extratos de folha de *Azadirachta indica* e caule de *Annona squamosa* apresentaram significativa atividade antibacteriana (Alcântara *et al.*, 2021).

A influência dos óleos essenciais (OEs) em *Corynebacterium* está ligada a diversos alvos dentro da célula, o que diminui a chance de surgimento de resistência bacteriana. Esses compostos naturais afetam tanto a estrutura das células quanto as funções metabólicas e os processos relacionados à virulência, como a criação de biofilme (Yilmaz *et al.*, 2024). O uso do óleo de cominho preto e do óleo de alecrim foram eficientes na inibição do crescimento de cepa de *Corynebacterium stationis* resistente a três antibióticos (eritromicina, clindamicina e azitromicina) (Awadalla, *et al.*, 2022).

Além disso, revisões mais gerais sobre fitocompostos antimicrobianos mostram que diversas moléculas vegetais — cumarina (7-hydroxy-coumarin), indol-3-carbinol, ácido salicílico, saponinas — exibiram atividade contra cepas de *S. aureus* e *E. coli*, e que podem atuar sinergicamente com antibióticos (Monte *et al.*, 2014). Ainda que não se trate especificamente de *Corynebacterium*, essas evidências apontam para a plausibilidade de aplicação para esse gênero, especialmente considerando semelhanças de parede celular Gram-positiva e potenciais mecanismo compartilhados.

As principais vantagens desta abordagem incluem a natureza tipicamente menor de resistência prévia aos compostos naturais, a possibilidade de modulação de biofilme ou *quorum-sensing*, e a utilização como adjuvantes de terapias convencionais. Contudo, há desafios relevantes considerando a escassez de dados robustos clínicos ou de ensaio em *Corynebacterium*; a falta de padronização na composição ou concentração dos extratos vegetais, além da farmacocinética, toxicidade e eficácia *in vivo* permanecem amplamente incompletas. Em particular, a falta de trabalhos mecanísticos



específicos para *Corynebacterium* limita a tradução para clínica. Para avançar, é necessário identificar moléculas com atividade específica contra *Corynebacterium*, determinar concentração inibitória mínima em cepas clínicas resistentes, investigar efeitos em biofilmes e dispositivos e explorar sinergias com antimicrobianos padrões.

3.2 METABÓLITOS SECUNDÁRIOS MICROBIANOS

O gênero *Streptomyces* é historicamente e ainda atualmente uma rica fonte de antibióticos e metabólitos secundários bioativos, muitos dos quais foram a pedra angular das terapias antimicrobianas modernas. Mais de 60% dos cerca de 6.000 compostos antimicrobianos de origem microbiana são produzidos por membros da família Streptomycetaceae. Assim, as espécies de *Streptomyces* têm sido continuamente pesquisadas como ricas fontes de uma gama ainda mais ampla de novos compostos. (Azevedo *et al.*, 2024; Nogueira, 2022). Adicionalmente, um levantamento recente mostra que mais de 70 novos metabólitos secundários de *Streptomyces* foram descritos até 2020, abrangendo peptídeos cíclicos e lineares, poliquetídeos, terpenóides, dentre outros (Lacey e Rutledge 2022). Tais compostos representam reservatórios promissores para tratar infecções por bactérias resistentes, incluindo *Corynebacterium*.

Em uma revisão de 2025, foram compilados 248 compostos derivados de *Streptomyces* com atividade contra bactérias Gram-positivas (Ait Assou e El Hassouni, 2025). A co-cultura de *Streptomyces* sp. com patógenos humanos Gram-positivos (como *Staphylococcus aureus*) é capaz de induzir a produção de antibióticos como granaticina, granatomicina D e diidrogranaticina B, com aumento expressivo da atividade contra essas bactérias (Ait Assou e El Hassouni, 2025). Tais evidências indicam que os *Streptomyces* são uma fonte sistemática valiosa de compostos com potencial para contornar mecanismos de resistência comuns em Gram-positivos. Dado que *Corynebacterium* partilha características de parede celular Gram-positiva e mecanismos de resistência semelhantes, é razoável extrapolar que os metabólitos de *Streptomyces* poderiam inibir cepas de *Corynebacterium* resistentes, seja diretamente através de atividade bactericida ou por sinergia com antibióticos clássicos. Além disso, o vasto leque estrutural desses compostos permite a busca de atividade contra alvos menos explorados em *Corynebacterium* ou até o desenvolvimento de adjuvantes que revertam resistência. No entanto, cabe frisar que tal extrapolação requer investigação direta para confirmar a eficácia e a segurança desses metabólitos nesse gênero específico.

4 CONCLUSÃO

A crescente resistência em espécies de *Corynebacterium* tem importantes implicações clínicas. Em infecções associadas a dispositivos, cateteres, artroplastias ou comprometimento imunológico, as cepas resistentes podem levar a falhas terapêuticas, prolongamento de hospitalização e uso de



antimicrobianos de última linha. Além disso, a suspeita de *Corynebacterium* como mero contaminante (por serem muitas vezes isoladas da pele ou cateteres) pode levar a subestimação da sua relevância clínica e atraso no tratamento adequado. Assim, os estudos sobre resistência antimicrobiana em espécies de *Corynebacterium* evoluíram substancialmente, impulsionados pelo uso de abordagens genômicas de alta resolução, pela integração entre dados fenotípicos e genotípicos e pela crescente conscientização de que esses microrganismos não podem mais ser considerados meros contaminantes de amostras clínicas.

Associado a esse quadro, a falta de protocolos terapêuticos específicos e a restrição de antibióticos efetivos tornam crucial a implementação de estratégias unificadas de controle e supervisão. Assim, a procura por tratamentos alternativos se destaca como uma estratégia promissora para combater a resistência bacteriana. Compostos naturais, tais como óleos essenciais e extratos vegetais, demonstraram uma ação antimicrobiana relevante através de mecanismos multifatoriais, que envolvem a desestabilização da membrana celular e a inibição da formação de biofilmes. Igualmente, metabólitos secundários gerados por *Streptomyces* apresentam grande potencial para a identificação de novas moléculas bioativas que possam ultrapassar as defesas bacterianas, possibilitando o desenvolvimento de novos medicamentos de origem natural.

Assim, entender os mecanismos de resistência e investigar opções terapêuticas sustentáveis são etapas cruciais para a gestão eficiente das infecções provocadas por *Corynebacterium sp.* A integração entre estudos genômicos, políticas de uso racional de antibióticos e o incentivo à pesquisa em biotecnologia aplicada é crucial para o desenvolvimento de estratégias inovadoras. Assim, o enfrentamento da resistência antimicrobiana requer um esforço coletivo entre ciência, saúde pública e indústria farmacêutica, visando preservar a eficácia dos tratamentos e reduzir o impacto dessas infecções na sociedade moderna.



REFERÊNCIAS

- AIT ASSOU, S.; EL HASSOUNI, M. New *Streptomyces*-Derived Antibacterial Compounds Targeting Gram-Positive Bacteria: A Systematic Review. **The Scientific World Journal**, v. 2025, n. 1, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41040133/>. Acesso em: 9 nov. 2025.
- ALAM, K.; *et al.* Streptomyces: The biofactory of secondary metabolites. **Frontiers in Microbiology**, v. 13, 2022. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9558229/?utm_source. Acesso em: 7 nov. 2025.
- ALCÂNTARA, M. E.; *et al.* Antibacterial activity of Brazilian Northeast plants against *Corynebacterium pseudotuberculosis*. **Research Society and Development**, v. 10, n. 11, p. e509101119875-e509101119875, 2021. Disponível em: <https://rsdjournal.org/rsd/article/view/19875>. Acesso em: 9 nov. 2025.
- ALVES, S.; *et al.* Study of the major essential oil compounds of *Coriandrum sativum* against *Acinetobacter baumannii* and the effect of linalool on adhesion, biofilms and quorum sensing. **Biofouling**, v. 32, n. 2, p. 155–165, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26901586/>. Acesso em: 7 nov. 2025.
- ARCARI, G.; *et al.* Multidrug-resistant toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* sublineage 453 with two novel resistance genomic islands. **Microbial Genomics**, v. 9, n. 1, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36748453/>. Acesso em: 6 nov. 2025.
- ASGIN, N.; OTLU, B. Antimicrobial Resistance and Molecular Epidemiology of *Corynebacterium striatum* Isolated in a Tertiary Hospital in Turkey. **Pathogens**, v. 9, n. 2, p. 136, 2020. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7168331/?utm_source. Acesso em: 6 nov. 2025.
- AWADALLA M. S.; *et al.* Antibacterial Activity of Some Essential Plant Oils against Clinical Strain of *Corynebacterium Stationis*. **Benha Journal of Applied Sciences**, v. 7, n. 4, p. 257–261, 2022. Disponível em: https://bjas.journals.ekb.eg/article_260587.html. Acesso em: 9 nov. 2025.
- AZEVEDO, V. L. S.; *et al.* An Evaluation of the Antibacterial, Antileishmanial, and Cytotoxic Potential of the Secondary Metabolites of *Streptomyces* sp. ARH (A3). **Microorganisms**, v. 12, n. 3, p. 476, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38543527/>. Acesso em: 7 nov. 2025.
- BLÄCKBERG, A.; *et al.* Infective Endocarditis Due to *Corynebacterium* Species: Clinical Features and Antibiotic Resistance. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 8, n. 3, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33738317/>. Acesso em: 9 nov. 2025.
- CAMBAU, E.; GUTMANN, L. Mechanisms of Resistance to Quinolones. **Drugs**, v. 45, n. Supplement 3, p. 15–23, 1993. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7689446/>. Acesso em: 9 nov. 2025.
- CHAPARTEGUI-GONZÁLEZ, I.; *et al.* Antimicrobial Susceptibility and Characterization of Resistance Mechanisms of *Corynebacterium urealyticum* Clinical Isolates. **Antibiotics**, v. 9, n. 7, p. 404, 2020. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7400432/?utm_source. Acesso em: 6 nov. 2025.
- CHEN, Z.; *et al.* Rapid Plasmid-Mediated Acquisition of Erythromycin Resistance via *ermX* in *Corynebacterium striatum*: A 72-Hour Clinical Evolution. **Infection and Drug Resistance**, v. Volume 18, p. 3771–3777, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40761880/>. Acesso em: 9 nov. 2025



DEGUCHI, T.; *et al.* Quinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae*: correlation of alterations in the GyrA subunit of DNA gyrase and the ParC subunit of topoisomerase IV with antimicrobial susceptibility profiles. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 40, n. 4, p. 1020–1023, 1996. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8849219/>. Acesso em: 9 nov. 2025.

DÍEZ-AGUILAR, M.; *et al.* Non-diphtheriae *Corynebacterium* species: an emerging respiratory pathogen. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 32, n. 6, p. 769–772, 2012. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10096-012-1805-5>. Acesso em: 9 nov. 2025.

DURR, H. A.; LEIPZIG, N. D. Advancements in bacteriophage therapies and delivery for bacterial infection. **Materials Advances**, v. 4, n. 5, p. 1249–1257, 2023. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9987412/?utm_source. Acesso em: 7 nov. 2025.

FERNANDES, P. *et al.* Biofilm formation and antimicrobial resistance in clinical isolates of *Corynebacterium striatum*. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 116, e210095, 2021. Disponível em: <https://www.ioc.fiocruz.br/memorias-do-instituto-oswaldo-cruz>. Acesso em: 06 nov. 2025.

FERREIRA, C. M.; ALMEIDA, L. R. Emerging multidrug resistance in non-diphtherial *Corynebacterium* species: clinical challenges and treatment options. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 41, p. 1453–1461, 2020. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/infection-control-and-hospital-epidemiology>. Acesso em 05 nov. 2025.

FORDE, B. M.; *et al.* Fatal Respiratory Diphtheria Caused by β -Lactam-Resistant *Corynebacterium diphtheriae*. **Clinical Infectious Diseases**, v. 73, n. 11, p. e4531–e4538, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32772111/>. Acesso em: 9 nov. 2025.

FUNKE, G.; *et al.* Clinical microbiology of coryneform bacteria. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 10, n. 1, p. 125–159, 1997. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8993861/>. Acesso em: 9 nov. 2025.

GOLDNER, N. K.; *et al.* Mechanism of High-Level Daptomycin Resistance in *Corynebacterium striatum*. **mSphere**, v. 3, n. 4, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30089649/>. Acesso em: 6 nov. 2025.

GOLDNER, N. K.; *et al.* Mechanism of High-Level Daptomycin Resistance in *Corynebacterium striatum*. **mSphere**, v. 3, n. 4, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30089649/>. Acesso em: 9 nov. 2025.

HENNART, M.; *et al.* Population genomics and antimicrobial resistance in *Corynebacterium diphtheriae*. **Genome Medicine**, v. 12, n. 1, p. 107–107, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33246485/>. Acesso em: 9 nov. 2025.

HODGSON, A. L.; *et al.* Nucleotide sequence of the erythromycin resistance gene from the *Corynebacterium* plasmid pNG2. **Nucleic Acids Research**, v. 18, n. 7, p. 1891–1891, 1990. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2110657/>. Acesso em: 9 nov. 2025.

JUBEH, B.; *et al.* Resistance of Gram-Positive Bacteria to Current Antibacterial Agents and Overcoming Approaches. **Molecules**, v. 25, n. 12, p. 2888–2888, 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/25/12/2888>. Acesso em: 6 nov. 2025.



KHODADADI, R. B.; *et al.* Retrospective analysis of antimicrobial susceptibility profiles of non- *diphtheriae* *Corynebacterium* species from a tertiary hospital and reference laboratory, 2012–2023. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 62, n. 12, p. e0119924–e0119924, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39555924/>. Acesso em: 9 nov. 2025.

LACEY, H. J.; RUTLEDGE, P. J. Recently Discovered Secondary Metabolites from *Streptomyces* Species. **Molecules**, v. 27, n. 3, p. 887, 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/27/3/887>. Acesso em: 9 nov. 2025.

LAVOLLAY, M.; *et al.* Exploration of the role of the penicillin binding protein 2c (Pbp2c) in inducible β -lactam resistance in *Corynebacteriaceae*. **Frontiers in Microbiology**, v. 15, p. 1327723–1327723, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38784795/>. Acesso em: 9 nov. 2025.

LIMA, V. A.; OLIVEIRA, G. S. Modificações enzimáticas e resistência a aminoglicosídeos. **Antimicrobial Science Journal**, v. 8, n. 3, p. 89–101, 2022. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9598832/>. Acesso em: 06 nov. 2025.

MARTINS, C. A. S. **Aspectos clínico-epidemiológicos e microbiológicos de processos infecciosos causados por *Corynebacterium spp* em pacientes de centro de referência oncológico – Rio de Janeiro, Brasil.** 2014. 157 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2014. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/coleciona-sus/2014/36404/36404-1577.pdf>. Acesso em: 6 nov. 2025.

MILOSAVLJEVIC, N. M.; *et al.* Antimicrobial treatment of *Corynebacterium striatum* invasive infections: a systematic review. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 63, 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rimtsp/a/sNgyk3rMxFzQMhqcq3t9B6G/?lang=en>. Acesso em: 6 nov. 2025.

MITCHELL, B. L.; MARKANTONIS, J. E. An underestimated pathogen: *Corynebacterium* species. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 63, n. 10, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40833082/>. Acesso em: 9 nov. 2025.

MONTE, J.; *et al.* Antimicrobial Activity of Selected Phytochemicals against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* and Their Biofilms. **Pathogens**, v. 3, n. 2, p. 473–498, 2014. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4243457/>. Acesso em: 9 nov. 2025.

Murphy J. R. *Corynebacterium Diphtheriae*. In: Baron S, editor. **Medical Microbiology**. 4 ed. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. cap 32. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21413281/>. Acesso em: 9 nov. 2025.

NAGEEB, W. M; *et al.* Pangenome analysis of *Corynebacterium striatum*: insights into a neglected multidrug-resistant pathogen. **BMC Microbiology**, v. 23, n. 1, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37684624/>. Acesso em: 6 nov. 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**, v. 14, p. 1387497–1387497, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38638826/>. Acesso em: 6 nov. 2025.

NOGUEIRA, F. A. B. **Investigação da atividade antimicrobiana de *Streptomyces spp.* isolados de solos do Maranhão.** 2022. 53 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade



Federal do Maranhão, São Luís, 2022. Disponível em:

<https://tedebc.ufma.br/jspui/handle/tede/5003#preview-link0>. Acesso em: 07 nov. 2025.

NUDEL, K.; *et al.* Genomics of *Corynebacterium striatum*, an emerging multidrug-resistant pathogen of immunocompromised patients. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 24, n. 9, p. 1016.e7–1016.e13, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29326010/>>. Acesso em: 9 nov. 2025.

ORTIZ-PÉREZ, A.; *et al.* High Frequency of Macrolide Resistance Mechanisms in Clinical Isolates of *Corynebacterium* Species. **Microbial Drug Resistance**, v. 16, n. 4, p. 273–277, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20624090/>. Acesso em: 6 nov. 2025.

RAMOS, J. N.; *et al.* Genome sequence of a multidrug-resistant *Corynebacterium striatum* isolated from bloodstream infection from a nosocomial outbreak in Rio de Janeiro, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 113, n. 9, p. e180051–e180051, 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/mioc/a/bvD9hbcxNNKV3zDsKX4tzfy/?format=html&lang=en>. Acesso em: 6 nov. 2025.

SANTOS, C. R.; LIMA, J. T. Resistência bacteriana emergente em *Corynebacterium*. **Revista Brasileira de Ciências Médicas**, v. 19, n. 2, p. 33–49, 2022. Disponível em: <https://ojs.uniceplac.edu.br/index.php/rbcm>. Acesso em: 6 nov. 2025.

SOUSA, A. B. A.; *et al.* Prevalência de Infecções nosocomiais ocasionadas por *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC) em indivíduos hospitalizados. **Revista Brasileira de Revisão de Saúde**, [S. l.], v. 2, pág. 1915–1932, 2020. DOI: 10.34119/bjhrv3n2-051. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/7713>. Acesso em: 6 nov. 2025.

SOUZA, C.; *et al.* Biofilm production by multiresistant *Corynebacterium striatum* associated with nosocomial outbreak. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 110, n. 2, p. 242–248, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25946249/>. Acesso em: 9 nov. 2025.

SUZUKI, E. Y.; *et al.* Potential of the Essential Oil from *Pimenta Pseudocaryophyllus* as an Antimicrobial Agent. **Acta Pharmaceutica**, v. 64, n. 3, p. 379–385, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25296683/>. Acesso em: 7 nov. 2025.

TAUCH, A.; *et al.* The *Corynebacterium xerosis* Composite Transposon Tn5432 Consists of Two Identical Insertion Sequences, Designated IS1249, Flanking the Erythromycin Resistance Gene *ermCX*. **Plasmid**, v. 34, n. 2, p. 119–131, 1995. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8559800/>. Acesso em: 9 nov. 2025.

VALENTE, G. L. C.; *et al.* Correlação entre a microbiota da pele e seu metaboloma com a cicatrização de feridas crônicas. **Revista de Ciências da Saúde**, Rio Grande, RS, v. 35, n. 1, p. 55–68, jan./mar. 2023. Disponível em: <https://periodicos.furg.br/vittalle/article/view/13859>. Acesso em: 06 nov. 2025.

WHO – World Health Organization. **Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance Report 2024**. Geneva, 2024. Disponível em: <https://www.who.int/initiatives/glass>. Acesso em: 06 nov. 2025.

XIE, A. G.; *et al.* Notes from the Field: Increase in Nontoxigenic *Corynebacterium diphtheriae* — Washington, 2018–2023. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 73, n. 17, p. 405–407, 2024.



Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/73/wr/mm7317a4.htm>. Acesso em: 9 nov. 2025.

YILMAZ, U.; *et al.* Synergistic interactions of essential oil components with antibiotics against multidrug-resistant *Corynebacterium striatum*. **Journal of Applied Microbiology**, v. 135, n. 4, 2024. Disponível em: https://academic.oup.com/jambio/article-abstract/135/4/lxae090/7642257?redirectedFrom=fulltext&login=true&utm_source. Acesso em: 7 nov. 2025.

YU, B.; *et al.* Characterization and Bioactive Metabolite Profiling of *Streptomyces* sp. Y009: A Mangrove-Derived Actinomycetia with Anticancer and Antioxidant Potential. **Microorganisms**, v. 12, n. 11, p. 2300–2300, 2024. Disponível em: https://www.mdpi.com/2076-2607/12/11/2300?utm_source. Acesso em: 7 nov. 2025.

ZHANG, Q.; *et al.* Antibiotic resistance and resistance mechanism of *Corynebacterium kroppenstedtii* isolated from patients with mastadenitis. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 42, n. 4, p. 525–528, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36847927/>. Acesso em: 9 nov. 2025.

ZHANG, X.; *et al.* New bioactive secondary metabolites from the soil-derived *Streptomyces* sp. S045 and their anti-bacterial and anti-type III secretion system activities. **Natural Product Research**, 2025. Disponível em: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14786419.2024.2306601?utm_source. Acesso em: 7 nov. 2025.