

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE GOIÁS – UNIGOIÁS
PRÓ-REITORIA DE ENSINO PRESENCIAL – PROEP
SUPERVISÃO DA ÁREA DE PESQUISA CIENTÍFICA – SAPC
CURSO DE FARMÁCIA

BIOFILMES E RESISTÊNCIA A ANTIBIÓTICOS

DEBORA AREBALO DO NASCIMENTO LIMA
RENATA DE SOUZA VIEIRA
STHEFANY ALVES DE TOLEDO
ORIENTADOR FLAVIO SILVA DE CARVALHO

GOIÂNIA-GO
JUNHO/2026

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE GOIÁS–UNIGOIÁS
PRÓ-REITORIA DE ENSINO PRESENCIAL-PROEP
SUPERVISÃO DA ÁREA DE PESQUISA CIENTÍFICA-SAPC
CURSO DE FARMÁCIA

BIOFILMES E RESISTÊNCIA A ANTIBIÓTICOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Curso de Farmácia do Centro Universitário
de Goiás - UNIGOIÁS, sob orientação do Dr.
Flávio Silva de Carvalho, como requisito
parcial para obtenção do título de Bacharel em
Farmácia.

GOIÂNIA-GO
JUNHO/2026

BIOFILMES E RESISTÊNCIA A ANTIBIÓTICOS

Debora Arebalo do Nascimento Lima¹

Renata de Souza Vieira¹

Sthefany Alves de Toledo¹

Dr. Flávio Silva De Carvalho²

Resumo: Este trabalho tem como objetivo abordar a formação de biofilmes e sua relação com a resistência a antibióticos, um tema de grande relevância para a saúde pública, especialmente em ambientes hospitalares. Os biofilmes são estruturas organizadas formadas por comunidades de micro-organismos que se aderem a superfícies e produzem uma matriz extracelular protetora. Essa matriz atua como uma barreira física e química, dificultando a ação de agentes antimicrobianos e contribuindo para a persistência das infecções.

Além disso, os microrganismos presentes nos biofilmes apresentam alterações no seu metabolismo e na expressão gênica, o que aumenta sua capacidade de sobrevivência frente aos antibióticos. Esse fenômeno está diretamente relacionado ao aumento da resistência bacteriana, tornando os tratamentos mais complexos, prolongados e, muitas vezes, menos eficazes.

O trabalho também discute os principais mecanismos envolvidos na formação dos biofilmes, como o processo de adesão inicial, maturação e dispersão, bem como o papel do *quorum sensing* na comunicação entre os microrganismos. Dessa forma, busca-se compreender como essas estruturas contribuem para a resistência antimicrobiana e quais são os desafios enfrentados no controle de infecções associadas a biofilmes.

Por fim, destaca-se a importância do desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas e de medidas de prevenção e controle, visando reduzir os impactos das infecções relacionadas a biofilmes e melhorar a eficácia dos tratamentos com antibióticos.

Palavras-chave: Biofilmes; Resistência a antibióticos; Infecções hospitalares; *Quorum sensing*; Micro-organismos; Antimicrobianos.

BIOFILMS AND ANTIBIOTIC RESISTANCE

Abstract: This work aims to address biofilm formation and its relationship with antibiotic resistance, a topic of great relevance to public health, especially in hospital settings. Biofilms are organized structures formed by communities of microorganisms that adhere to surfaces and produce a protective extracellular matrix. This matrix acts as a physical and chemical barrier, hindering the action of antimicrobial agents and contributing to the persistence of infections.

In addition, the microorganisms present in biofilms exhibit alterations in their metabolism and gene expression, which increases their ability to survive against antibiotics. This phenomenon is directly related to the increase in bacterial resistance, making treatments more complex, prolonged, and often less effective.

The work also discusses the main mechanisms involved in biofilm formation, such as the initial adhesion, maturation, and dispersal processes, as well as the role of *quorum sensing* in communication between microorganisms. Thus, the aim is to understand how these structures contribute to antimicrobial resistance and what challenges are faced in controlling infections associated with biofilms.

Finally, the importance of developing new therapeutic strategies and prevention and control measures is highlighted, aiming to reduce the impacts of biofilm-related infections and improve the effectiveness of antibiotic treatments.

Keywords: Biofilms; Antibiotic resistance; Hospital infections; *Quorum sensing*; Microorganisms; Antimicrobials.

1 Sthefany Alves de Toledo - UNIGOIÁS. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0131731779422210>. Orcid: <https://orcid.org/0009-0000-2538-7801> . E-mail: sthefany82carol@gmail.com

2 Debora Arebalo Do Nascimento Lima. - UNIGOIAS. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7589897075517639>. Orcid: <https://orcid.org/0009-0006-1980-6719> E-mail: deboralima.orggyn@gmail.com

3 Renata de Souza Vieira - UNIGOIAS. Orcid: <https://orcid.org/0009-0000-7758-7477> E-mail: renatasouza24261@gmail.com

4 Flávio Silva Carvalho - Professor do Centro Universitário de Goiás - UNIGOIÁS. Pós-Doutor em Química pela Universidade Federal de Goiás (UFG). Doutor em Química pela Universidade Federal de Goiás (UFG). Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Goiás (UFG). Farmacêutico pela Universidade Federal de Goiás (UFG). Lattes: <http://lattes.cnpq.br/538942929771268>. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-3581-0663>

1. INTRODUÇÃO

A resistência antimicrobiana (RAM) é considerada hoje um dos maiores problemas de saúde pública no mundo, representando uma ameaça crescente à eficácia dos tratamentos médicos modernos (Quereshi *et al.*, 2026). Esse problema vem crescendo principalmente por causa do uso excessivo e, muitas vezes, inadequado de antibióticos na medicina humana, na veterinária e também na agropecuária, acelerando a seleção de microrganismos resistentes (Chung *et al.*, 2025). Como consequência, existe a preocupação de entrarmos em uma chamada "era pós-antibiótica", em que infecções que antes eram simples de tratar podem voltar a se tornar fatais, elevando significativamente as taxas de morbimortalidade global (Mendieta *et al.*, 2025). Por isso, a Organização Mundial da Saúde (OMS) considera a resistência antimicrobiana uma das maiores ameaças à saúde global, destacando a necessidade de desenvolver novas formas de tratamento e compreender melhor como essa resistência ocorre (Ugwu *et al.*, 2025).

Grande parte dos estudos sobre resistência bacteriana ainda é feita com bactérias na forma planctônica, ou seja, livres e isoladas em cultivos laboratoriais tradicionais (Sharma *et al.*, 2023). No entanto, muitas infecções persistentes e de difícil erradicação estão relacionadas à formação de biofilmes, que são comunidades organizadas de microrganismos (Abbas *et al.*, 2025). Os biofilmes caracterizam-se pela presença de microrganismos que se fixam em superfícies vivas ou não vivas e ficam envoltos por uma matriz protetora formada por substâncias poliméricas extracelulares (EPS), a qual confere uma arquitetura tridimensional complexa (Miao *et al.*, 2025). Estima-se que cerca de 65% a 80% das infecções bacterianas recorrentes em humanos estejam ligadas à formação de biofilmes, incluindo casos como endocardite, otite, infecções em ossos e articulações e também infecções associadas a dispositivos médicos, como cateteres e próteses (Sharma *et al.*, 2023).

Os biofilmes têm grande importância clínica porque conseguem tolerar agentes antimicrobianos de forma muito mais eficaz do que as mesmas bactérias quando estão na forma livre (planctônica), podendo ser de 10 até 1000 vezes mais resistentes (Quereshi *et al.*, 2026). Isso acontece porque vários fatores atuam de forma sinérgica: a matriz de EPS funciona como uma barreira física que dificulta a penetração e a ação dos antibióticos; dentro do biofilme existem regiões com pouco oxigênio e poucos nutrientes, o que faz algumas células entrarem em um estado metabólico mais lento (células persistentes), tornando-as intrinsecamente

tolerantes; além disso, a proximidade entre as bactérias facilita a troca de genes de resistência por meio de mecanismos como conjugação e transformação (Miao *et al.*, 2025). Por causa disso, os biofilmes acabam funcionando como verdadeiros reservatórios de resistência bacteriana, perpetuando cepas resistentes em ambientes clínicos e hospitalares (Ugwu *et al.*, 2025).

A situação fica ainda mais complexa por causa da regulação genética envolvida na formação e manutenção desses biofilmes, que confere uma adaptabilidade notável a essas comunidades (Mendieta *et al.*, 2025). Um dos principais mecanismos de regulação é o *Quorum Sensing* (QS), um sistema de comunicação celular dependente de densidade populacional que permite que as bactérias ajustem seu comportamento coletivo de acordo com a quantidade de células presentes (Abbas *et al.*, 2025). Por meio desse sistema, as bactérias conseguem controlar a produção da matriz dos biofilmes, a expressão de fatores de virulência e até alguns mecanismos relacionados à resistência aos antibióticos, coordenando uma resposta unificada do consórcio microbiano (Xie *et al.*, 2025). Essa relação entre os biofilmes, resistência bacteriana e *Quorum Sensing* é conhecida na literatura como uma "tríplice ameaça", já que esses três fatores se reforçam mutuamente e dificultam significativamente o tratamento de infecções crônicas (Abbas *et al.*, 2025).

Mesmo com os avanços no estudo da resistência bacteriana em bactérias isoladas, ainda existem muitas dúvidas sobre como esses mecanismos funcionam dentro da estrutura complexa e dinâmica dos biofilmes *in vivo* (Miao *et al.*, 2025). Isso ajuda a explicar por que, em muitos casos, o tratamento de infecções associadas a biofilmes falha, mesmo quando o antibiótico parece eficaz em testes de laboratório contra a bactéria isolada. A complexidade dos biofilmes e a heterogeneidade metabólica das células em seu interior criam um ambiente de tolerância que os ensaios convencionais não conseguem reproduzir ou prever (Quereshi *et al.*, 2026). Por esse motivo, novas estratégias vêm sendo estudadas para superar a tolerância mediada por biofilmes, como o uso de nanopartículas para vetorização de fármacos, bacteriófagos capazes de degradar a matriz, inibidores de *Quorum Sensing* que desarticulam a comunicação bacteriana e terapias combinadas que sinergizam a ação de múltiplos agentes (Xie *et al.*, 2025). Essas abordagens podem ajudar a penetrar, desestabilizar e eliminar essas comunidades bacterianas organizadas, representando um caminho promissor para o manejo de infecções refratárias (Chung *et al.*, 2025).

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho consiste em uma revisão de literatura com 112 artigos pesquisados e foram selecionados 14 artigos com abordagem qualitativa e caráter descritivo, desenvolvida a partir da análise de artigos científicos sobre biofilmes e resistência a antibióticos. O levantamento bibliográfico foi realizado nas plataformas SciELO e Google Acadêmico, utilizando estudos publicados entre os anos de 2023 e 2026. Para a realização das buscas, foram empregados os descritores: "Biofilmes", "Resistência a antibióticos", "Infecções hospitalares", "*Quorum sensing*", "Micro-organismos" e "Antimicrobianos", associados entre si de acordo com os objetivos da pesquisa. Foram incluídos artigos disponíveis na íntegra, publicados nos idiomas português e inglês, com acesso gratuito e que apresentassem conteúdos relacionados à formação de biofilmes bacterianos e aos mecanismos de resistência antimicrobiana.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Conceitos Básicos de Antibióticos e RAM

A Resistência Antimicrobiana (RAM) tradicional refere-se à capacidade de uma bactéria resistir à ação de um antibiótico por mecanismos genéticos ou bioquímicos clássicos, independentemente da formação de biofilmes. Entre esses mecanismos destacam-se: (1) inativação enzimática do fármaco, como as β -lactamases que clivam penicilinas e cefalosporinas; (2) bombas de efluxo, proteínas localizadas na membrana bacteriana que expulsam o antimicrobiano para fora da célula com gasto de energia; (3) alteração do sítio-alvo, por mutação genética ou aquisição de novo gene que codifica uma proteína-alvo modificada, como ocorre no *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina (MRSA) com o gene *mecA*; e (4) alteração da permeabilidade da membrana externa, especialmente em bactérias Gram-negativas, por perda ou diminuição da expressão de porinas (Kirkpatrick, 2024).

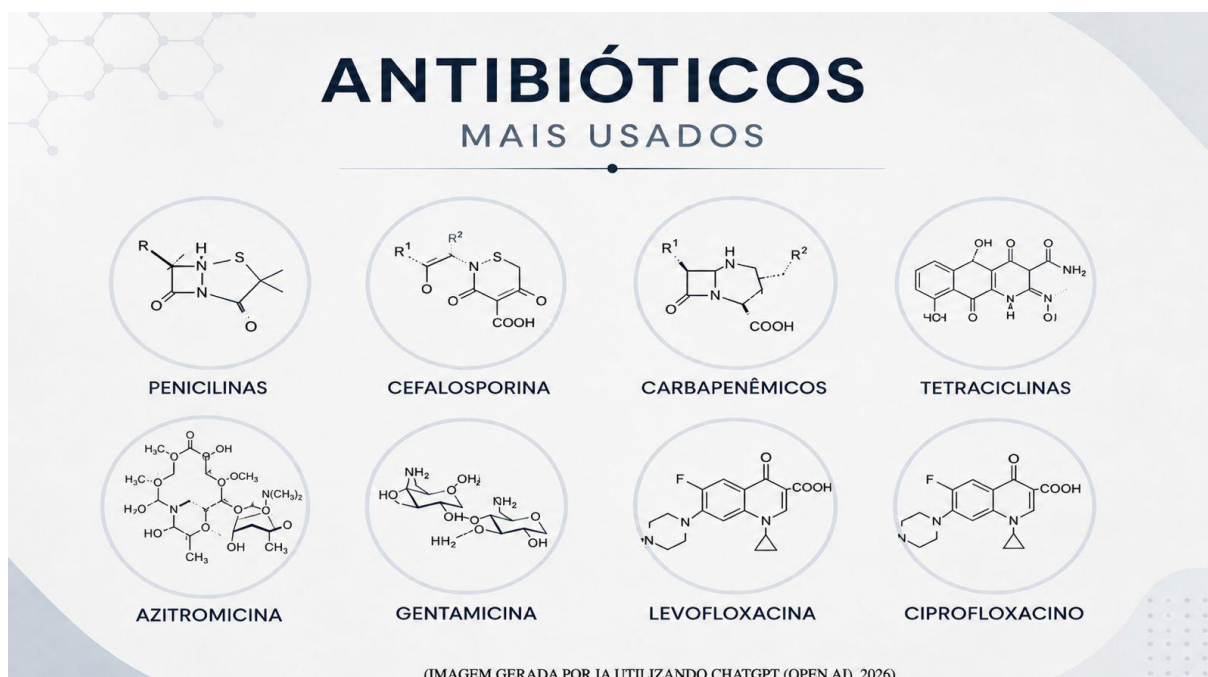
Esses mecanismos atuam mesmo em bactérias planctônicas (de vida livre). Entretanto, quando as bactérias se organizam em biofilmes, a RAM é drasticamente potencializada por mecanismos adicionais que vão além da genética individual (Infectocast, 2025). Como explica a microbiologista Clare Kirkpatrick, "as bactérias detectam que estão em contato com uma superfície adequada ou que há alta densidade bacteriana no ambiente e começam a fabricar uma grande quantidade de material polissacarídeo de biofilme, produzindo uma grossa camada que mantém as bactérias firmemente aderidas entre si e à superfície" (Kirkpatrick, 2024).

3.2 Mecanismos de Ação dos Antibióticos Convencionais

Para compreender as limitações das terapias convencionais contra biofilmes, é necessário relembrar os mecanismos de ação típicos dos antibióticos, que podem ser agrupados em cinco classes principais conforme seu alvo celular (Goodman & Gilman, 2023):

a) Inibidores da parede celular (β -lactâmicos): penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos. Atuam inibindo a síntese da parede celular ao interferir nas ligações cruzadas entre os peptidoglicanos, enfraquecendo-a e tornando as bactérias suscetíveis à lise osmótica. São eficazes contra bactérias em crescimento ativo, mas em biofilmes a baixa taxa metabólica das células profundas reduz sua eficácia (Goodman & Gilman, 2023).

b) Inibidores da síntese proteica (aminoglicosídeos, tetraciclina, macrolídeos): gentamicina, tetraciclina, azitromicina. Os aminoglicosídeos ligam-se ao ribossomo 30S bacteriano causando leitura errônea do códon; os macrolídeos inibem a translocação da subunidade 50. Têm penetração prejudicada pela matriz exopolissacarídica (EPS) e sofrem inativação em microambientes ácidos e hipóxicos do biofilme (Goodman & Gilman, 2023).



c) Inibidores da síntese de ácido nucleico (quinolonas): ciprofloxacino, levofloxacino. Inibem a topoisomerase II e IV, interferindo na replicação do DNA bacteriano. Penetram melhor que outros antibióticos, mas induzem estresse oxidativo que pode ser neutralizado por células persistentes (*persisters*) no biofilme (Goodman & Gilman, 2023).

d) Inibidores do metabolismo bacteriano (sulfonamidas): atuam como análogos estruturais do PABA, competindo e inibindo a síntese de ácido fólico, essencial para a produção de nucleotídeos (Goodman & Gilman, 2023).

e) Inibidores da membrana celular (polimixinas): ligam-se às membranas bacterianas criando canais iônicos, perturbando o gradiente iônico e a homeostase celular. Seu uso é principalmente tópico devido à toxicidade sistêmica (Goodman & Gilman, 2023).

Classe de Antibiótico	Exemplos de Fármacos	Mecanismo de Ação	Exemplo de Bactérias Resistentes	Impacto Clínico
 Penicilinas	Amoxicilina, Ampicilina, Oxacilina	 Inibem a síntese da parede celular.	MRSA (<i>S. aureus</i>) e Enterococos	Tornam ineficazes antibióticos comuns.
 Cefalosporinas	Cefalexina, Ceftriaxona, Cefepima	 Inibem a síntese da parede celular.	ESBL em <i>E. coli</i> e <i>K. pneumoniae</i>	Infecções hospitalares graves.
 Carbapenêmicos	Meropenem, Imipenem, Ertapenem	 Inibem a síntese da parede celular.	<i>A. baumannii</i> e <i>P. aeruginosa</i>	Prioridade crítica pela OMS.
 Fluoroquinolonas	Ciprofloxacino, Levofloxacino	 Interferem na replicação do DNA.	<i>E. coli</i> (ITU) e bactérias respiratórias	Elevada resistência em infecções comuns.
 Macrolídeos	Azitromicina, Claritromicina	 Inibem a síntese de proteínas.	<i>H. pylori</i> e patógenos respiratórios	Pneumonias e infecções respiratórias.
 Glicopeptídeos	Vancomicina, Teicoplanina	 Inibem a síntese da parede celular.	VRSA (<i>S. aureus</i>)	Preocupação crescente.
 Oxazolidinonas	Linezolida	 Inibem a síntese de proteínas.	Gram-positivas multirresistentes	Uso restrito em infecções graves.

3.3 A Arquitetura do Biofilme como Potencializador da Resistência

O biofilme é uma comunidade estruturada de microrganismos aderidos entre si e a uma superfície, envoltos por uma matriz de substâncias poliméricas extracelulares (EPS). Essa matriz atua como uma barreira física e química, contribuindo significativamente para a resistência a antibióticos por mecanismos distintos da resistência genética clássica. De acordo com Kirkpatrick (2024), "a espessura e viscosidade do biofilme impedem que o antibiótico penetre e alcance seu objetivo no interior da célula bacteriana". Além disso, a densidade do material retarda a difusão dos antibióticos, de modo que eles entram em contato com as células apenas gradualmente, e frequentemente esses fármacos não atingem concentração suficiente para matá-las" (Kirkpatrick, 2024).

Estudos recentes têm identificado mecanismos genéticos capazes de reduzir a formação de biofilmes. Pesquisadores dinamarqueses descobriram três novos genes (denominados PA1371-1372, PA2732 e PA2735) em *Pseudomonas aeruginosa* que, quando superexpressos, reduzem significativamente a produção da biopelícula. O sistema afetado por esses genes faz parte do genoma central da bactéria, sendo encontrado em todas as cepas sequenciadas até o momento, o que sugere que a redução do biofilme mediante esse método pode ser eficaz em todas as variantes conhecidas (Kirkpatrick, 2024).

3.3 Etapas da Formação do Biofilme

O primeiro passo para a formação dos biofilmes é a adesão bacteriana a uma superfície, que pode ser biótica (tecido do hospedeiro) ou abiótica (plástico, metal, vidro). Inicialmente reversível, esse processo é mediado por forças físico-químicas fracas e pela mobilidade bacteriana (flagelos e fimbrias), tornando as células ainda suscetíveis a antimicrobianos e à remoção mecânica. (A Figura 1 ilustra de forma esquemática todas as etapas do ciclo de formação). (Sharma *et al.*, 2023; Ugwu *et al.*, 2025; Mendieta *et al.*, 2025).

Posteriormente, ocorre a adesão irreversível, na qual adesinas bacterianas específicas – como autolisinas em *Staphylococcus aureus* ou pili tipo IV em *Pseudomonas aeruginosa* – se ligam a componentes da superfície ou a proteínas do hospedeiro previamente adsorvidas (Abbas *et al.*, 2025; Quereshi *et al.*, 2026; Miao *et al.*, 2025). Uma vez firmemente aderidas, as bactérias proliferam e formam microcolônias, período marcado por intensa atividade metabólica e pela produção da matriz de EPS, que envolve e protege as células nascentes (Ugwu *et al.*, 2025; Sharma *et al.*, 2023; Zhang *et al.*, 2025).

A transição do estado planctônico para o sésil exige profundas alterações na expressão gênica, reguladas por sistemas de dois componentes e pequenos RNAs não codificantes, que

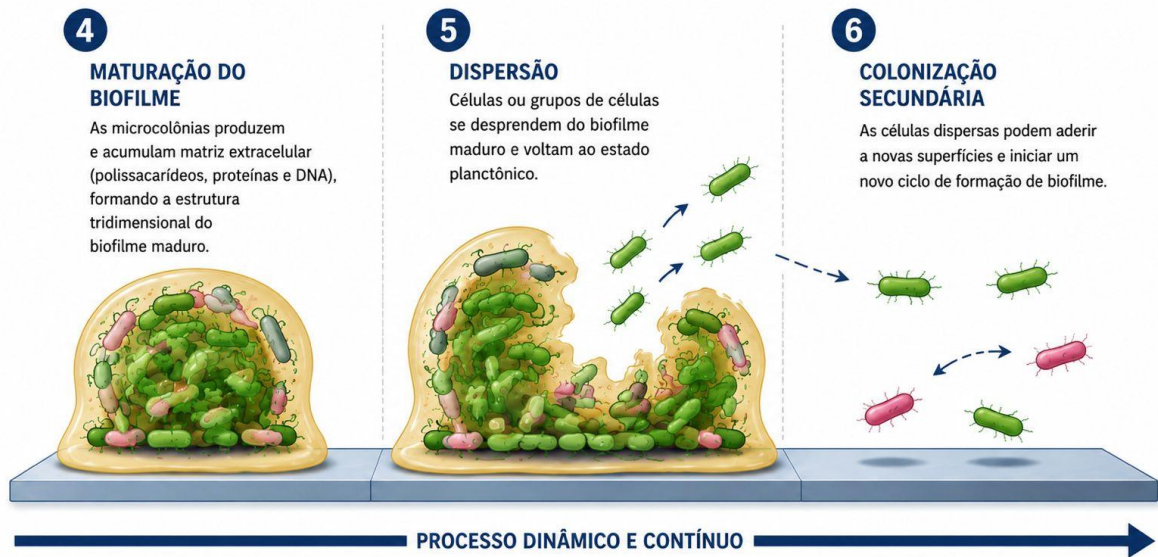
suprimem genes flagelares e ativam genes relacionados à produção de polissacarídeo da matriz e adesinas (Abbas *et al.*, 2025 Miao *et al.*, 2025; Quereshi *et al.*, 2026). Na fase de maturação, o biofilme desenvolve uma arquitetura tridimensional complexa, formando estruturas semelhantes a torres ou cogumelos separadas por canais de água, os quais permitem a circulação de nutrientes e oxigênio (Ugwu *et al.*, 2025; Sharma *et al.*, 2023; Xie *et al.*, 2025). Finalmente, a etapa de dispersão libera células do biofilme maduro de volta ao ambiente na forma planctônica, frequentemente com fenótipo altamente virulento, o que contribui para a disseminação da infecção para outros sítios anatômicos ou dispositivos médicos (Mendieta *et al.*, 2025; Quereshi *et al.*, 2026; Abbas *et al.*, 2025).

ETAPAS DE FORMAÇÃO DO BIOFILME

O biofilme é uma comunidade de microrganismos aderidos a uma superfície e envolvidos por uma matriz extracelular que os protege de agentes externos, como antibióticos e desinfetantes.



ETAPAS DE FORMAÇÃO DO BIOFILME



3.3.1 A Matriz de EPS: Composição e Funções

A matriz de substâncias poliméricas extracelulares (EPS) é a característica distintiva e o principal componente funcional do biofilme. Longe de ser um material inerte, a EPS é uma estrutura dinâmica, altamente hidratada (até 97% de água) e representa a maior fração da biomassa do biofilme (Sharma *et al.*, 2023). Sua composição varia entre espécies e cepas bacterianas, mas geralmente inclui polissacarídeos, proteínas, DNA extracelular (eDNA), lipídios e vesículas de membrana. Os polissacarídeos, como o PIA em *estafilococos* e o alginato em *P. aeruginosa*, conferem coesão mecânica e proteção contra dessecação e agentes tóxicos (Zhang *et al.*, 2025). As proteínas da matriz incluem adesinas (ex.: família Bap) e enzimas (proteases, DNases, β -lactamases), que tanto podem degradar a matriz para permitir a dispersão quanto inativar antibióticos (Ugwu *et al.*, 2025).

O DNA, proveniente da lise celular, atua como um importante agente de ligação intercelular, estabilizando a estrutura e participando da transferência horizontal de genes (Miao *et al.*, 2025). As funções da EPS são múltiplas: fornece suporte estrutural, atua como barreira protetora contra estresses ambientais (radiação ultravioleta (UV), variações de potencial hidrogeniônico (pH), dessecação) e, crucialmente, contra antimicrobianos, retardando a difusão e sequestrando moléculas carregadas (Abbas *et al.*, 2025). Além disso, a matriz funciona como reservatório de nutrientes e local de retenção de enzimas extracelulares, criando um "sistema digestivo externo" para a comunidade bacteriana (Mendieta *et al.*, 2025).

3.3.2 Heterogeneidade e Microambientes

Uma das características mais marcantes dos biofilmes maduros é sua acentuada heterogeneidade espacial e fisiológica. Devido à difusão limitada de oxigênio e nutrientes através da espessa camada de EPS, formam-se gradientes químicos dentro da estrutura (Ugwu *et al.*, 2025). Enquanto a superfície do biofilme é rica em oxigênio e nutrientes, as regiões mais profundas tornam-se hipóxicas ou anóxicas, com escassez de substratos. Esses gradientes dão origem a microambientes distintos, nos quais as bactérias exibem perfis metabólicos e de expressão gênica completamente diferentes (Sharma *et al.*, 2023). As células superficiais são metabolicamente ativas e se dividem rapidamente, enquanto as células nas zonas profundas entram em um estado de crescimento lento ou estacionário, denominado estado de persistência (Miao *et al.*, 2025).

Essas células persistentes não são geneticamente resistentes, mas sim fenotipicamente tolerantes a antibióticos, pois a maioria dos antimicrobianos atua sobre processos metabólicos ativos (síntese de parede, proteínas ou ácidos nucleicos). Quando um biofilme é exposto a um antibiótico, as células metabolicamente ativas da periferia morrem, mas as persistentes sobrevivem e, após o término da terapia, podem reconstituir o biofilme, levando à recorrência crônica da infecção (Quereshi *et al.*, 2026).

Essa dinâmica explica por que infecções por biofilmes raramente são erradicadas com antibióticos convencionais, mesmo quando a bactéria é suscetível *in vitro* (Abbas *et al.*, 2025). A complexidade estrutural e a variabilidade fenotípica dentro do biofilme representam, portanto, um enorme desafio para o sistema imunológico e para as terapias convencionais, exigindo estratégias que visem diretamente as células persistentes ou que consigam penetrar em toda a profundidade do biofilme (Chung *et al.*, 2025).

3.4 Mecanismos de Resistência e Tolerância a Antibióticos em Biofilmes

3.4.1 Barreira Física e Química da EPS

A matriz de EPS constitui a primeira linha de defesa do biofilme contra antibióticos, atuando como uma barreira física que limita a penetração dos antimicrobianos – fenômeno conhecido como restrição da difusão. Embora a matriz seja porosa, sua eficácia como barreira depende das propriedades físico-químicas do fármaco e da composição da EPS (Ugwu *et al.*,

2025). Moléculas carregadas positivamente, como os aminoglicosídeos, podem ficar sequestradas por ligação a polissacarídeo ou DNA carregados negativamente, reduzindo sua concentração nas camadas mais profundas (Sharma *et al.*, 2023). Além da restrição física, a matriz pode atuar como barreira química, contendo enzimas como β -lactamases que degradam antibióticos, criando uma zona de inativação ao redor das células. Esse mecanismo é particularmente eficaz contra penicilinas e cefalosporinas (Xie *et al.*, 2025). A presença de enzimas na matriz confere um benefício coletivo à comunidade, fenômeno chamado de "resistência social". Vale ressaltar que a barreira da EPS raramente impede completamente a penetração de antibióticos pequenos e não carregados, como tetraciclina e fluoroquinolonas, que geralmente se difundem com facilidade (Miao *et al.*, 2025).

No entanto, o efeito combinado de penetração retardada, sequestro por componentes da matriz e inativação enzimática pode reduzir a concentração do fármaco nas camadas internas a níveis subinibitórios, o que, paradoxalmente, pode induzir mecanismos de estresse e aumentar a formação de biofilme (Abbas *et al.*, 2025). A barreira da EPS também protege as bactérias de espécies reativas de oxigênio produzidas por fagócitos, contribuindo para a evasão imune e a persistência da infecção (Quereshi *et al.*, 2026).

3.4.2 Microambiente e Estado Fisiológico

A heterogeneidade do biofilme gera microambientes com diferentes potenciais redox e disponibilidade de substratos, levando à formação de zonas onde as bactérias realizam fermentação ou respiração anaeróbia, com baixo rendimento energético e metabolismo reduzido. Essa redução metabólica está intimamente ligada à formação de células persistentes (*persisters*) (Miao *et al.*, 2025). Diferentemente de mutações que conferem resistência genética hereditária, a persistência é um fenômeno transitório e não hereditário: quando essas células são isoladas e cultivadas em meio rico, geram uma nova população com a mesma proporção de persistentes, indicando um traço epigenético (Ugwu *et al.*, 2025).

Os mecanismos moleculares envolvem vias de resposta ao estresse, como a resposta estrigente mediada por (p)ppGpp, os sistemas *Toxin-Antitoxin (TA)* e o controle do reparo do DNA (Zhang *et al.*, 2025). Como a maioria dos antibióticos atua em processos celulares ativos, as células persistentes sobrevivem a altas doses do fármaco, funcionando como um "*pool*" de sobrevivência. Quando o tratamento é interrompido, elas reativam o metabolismo, dividem-se e repopulam o biofilme, levando à recaída da infecção (Sharma *et al.*, 2023). Esse fenômeno é especialmente relevante em infecções crônicas e refratárias, onde ciclos repetidos de

antibióticos eliminam as células ativas, mas falham em erradicar as persistentes, perpetuando a condição (Chung *et al.*, 2025). Direcionar as células persistentes é, portanto, um dos maiores desafios e uma das estratégias mais promissoras para novas terapias anti-biofilme (Mendieta *et al.*, 2025).

3.4.3 Transferência Horizontal de Genes (THG)

A alta densidade celular e a proximidade física das bactérias dentro do biofilme criam um ambiente excepcionalmente favorável para a transferência horizontal de genes (THG). Diferentemente do ambiente planctônico, o biofilme funciona como um "caldo genético" concentrado, onde plasmídeos, integrons, transposons e DNA livre são facilmente trocados entre células da mesma espécie ou de espécies diferentes (Ugwu *et al.*, 2025). A THG ocorre principalmente por três mecanismos: conjugação, transformação e transdução. A conjugação, mediada por plasmídeos, é provavelmente o mecanismo mais significativo de disseminação de genes de resistência em biofilmes, com frequência de transferência muito maior do que em culturas planctônicas (Abbas *et al.*, 2025).

A estrutura do biofilme estabiliza os contatos célula-célula necessários para a formação do pilus conjugativo. A transformação, que é a captação de DNA livre do ambiente, também é favorecida devido à alta concentração de DNA na matriz, liberado pela lise celular. Esse DNA pode conter genes de resistência que são incorporados por células competentes, e a competência natural pode ser regulada pelo *Quorum Sensing* (Miao *et al.*, 2025). A transdução, mediada por bacteriófagos, também ocorre dentro do biofilme: os fagos infectam células, replicam-se e, ao lisar a célula, liberam novos fagos que podem infectar células vizinhas, podendo empacotar genes bacterianos (incluindo resistência) e transferi-los (Chung *et al.*, 2025). Assim, a THG em biofilmes acelera a emergência e disseminação de cepas multirresistentes (MDR) e extensivamente resistentes (XDR) no ambiente clínico, tornando os biofilmes verdadeiros "pontos quentes" para a evolução da resistência (Mendieta *et al.*, 2025).

3.4.4 Mecanismos de Resistência "Clássicos" no Contexto do Biofilme

Embora a tolerância mediada pela barreira da EPS e pela dormência celular sejam os principais fatores de recalcitrância dos biofilmes, os mecanismos de resistência genéticos "clássicos" também atuam de forma sinérgica. As bactérias em biofilmes podem expressar bombas de efluxo e enzimas inativadoras de antibióticos, conferindo vantagem seletiva

adicional (Mendieta *et al.*, 2025). As bombas de efluxo, como a MexAB-OprM em *P. aeruginosa*, exportam ativamente antibióticos para o exterior da célula; sua expressão pode ser aumentada em resposta ao estresse ou regulada por *Quorum Sensing* (Abbas *et al.*, 2025). As enzimas inativadoras, como β -lactamases, são frequentemente retidas na matriz de EPS, criando um "escudo enzimático" coletivo, protegendo até mesmo células que não produzem a enzima – um claro exemplo de bem comunitário (Ugwu *et al.*, 2025). A combinação desses fatores é o que torna os biofilmes tão difíceis de erradicar. A barreira da EPS retarda a penetração do antibiótico, dando tempo para que as células ativem bombas de efluxo e produzam enzimas inativadoras. Simultaneamente, a heterogeneidade fisiológica gera uma população de persistentes que sobrevive ao ataque inicial (Miao *et al.*, 2025). Esse modelo de múltiplas camadas de proteção explica a diferença de suscetibilidade de várias ordens de magnitude entre bactérias planctônicas e em biofilme (Quereshi *et al.*, 2026).

3.5 *Quorum Sensing* (QS) e a Regulação da Patogenicidade

3.5.1 Conceitos Fundamentais do QS

O *Quorum Sensing* (QS) é um mecanismo de comunicação celular dependente da densidade populacional, amplamente utilizado por bactérias para coordenar comportamentos coletivos. Esse processo baseia-se na produção, liberação e detecção de pequenas moléculas sinalizadoras chamadas autoindutores (AIs) (Abbas *et al.*, 2025). À medida que a população bacteriana cresce, a concentração extracelular de autoindutores (AIs) aumenta; quando atinge um limiar crítico ("*quorum*"), os AIs ligam-se a receptores cognatos, desencadeando uma cascata de sinalização que leva a mudanças sincronizadas na expressão gênica em toda a população (Quereshi *et al.*, 2026).

Bactérias *Gram-negativas* geralmente empregam acil-homoserina lactonas (AHLs), com o sistema LuxI/LuxR de *Vibrio fischeri* como paradigma. Já as *Gram-positivas* utilizam peptídeos autoindutores (AIPs) detectados por sistemas de dois componentes (Sharma *et al.*, 2023). Além dos sistemas espécie-específicos, existe o autoindutor-2 (AI-2), produzido pela enzima LuxS e presente em muitas espécies de *Gram-positivas* e *Gram-negativas*, permitindo a comunicação interespecie em comunidades polimicrobianas, como são muitos biofilmes (Ugwu *et al.*, 2025). A descoberta do QS revolucionou a microbiologia, mostrando que as bactérias são organismos altamente sociais, capazes de comportamentos cooperativos sofisticados (Chung *et al.*, 2025).

3.5.2 O "Triple Threat": Biofilme, Resistência e *Quorum Sensing*

A interconexão entre formação de biofilme, resistência a antibióticos e *Quorum Sensing* é tão profunda que a literatura atual a denomina de "*triple threat*" ou tríplice ameaça na patogênese bacteriana. O *QS* atua como um maestro regulador, orquestrando a expressão coordenada de genes envolvidos em todos esses processos, garantindo que fatores de virulência e mecanismos de resistência sejam expressos apenas quando a população atinge um tamanho suficiente para sobrepujar as defesas do hospedeiro (Abbas *et al.*, 2025).

Em relação ao biofilme, o *QS* regula etapas críticas de sua formação e maturação. Em *Pseudomonas aeruginosa*, os sistemas LasI/LasR e RhII/RhlR controlam a produção de fatores de virulência e componentes da matriz (lectina LecA, polissacarídeo Pel). Em *Staphylococcus aureus*, o sistema Agr (*Accessory Gene Regulator*) controla a adesão inicial e, posteriormente, a expressão de toxinas e enzimas que promovem a dispersão (Miao *et al.*, 2025). A ligação com a resistência é igualmente forte: o *QS* pode regular diretamente a expressão de bombas de efluxo e enzimas inativadoras, além de influenciar a heterogeneidade do biofilme e a formação de células persistentes, exacerbando a tolerância (Xie *et al.*, 2025).

A alta densidade populacional regulada pelo *QS* também maximiza as oportunidades de THG dentro da matriz. Assim, o *QS* atua como um hub central que integra sinais ambientais e populacionais para modular a virulência, a formação da comunidade protetora e os mecanismos de defesa contra antimicrobianos, formando um ciclo de retroalimentação que potencializa a patogenicidade e dificulta o tratamento (Mendieta *et al.*, 2025).

3.6 Biofilmes no Contexto Clínico e Ambiental (One Health)

3.6.1 Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS)

O impacto clínico dos biofilmes é mais evidente nas infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS). O grupo de patógenos ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter spp.*) é particularmente notório por sua capacidade de formar biofilmes e exibir multirresistência (Sharma *et al.*, 2023). Esses microrganismos são responsáveis por uma parcela significativa das infecções hospitalares, especialmente em pacientes imunocomprometidos, em UTIs e em usuários de dispositivos médicos invasivos (Ugwu *et al.*, 2025).

Infecções de dispositivos médicos – cateteres venosos, sondas urinárias, tubos endotraqueais, próteses e válvulas cardíacas – são exemplos clássicos de patologias mediadas por biofilmes. Uma vez estabelecido, o biofilme atua como fonte contínua de bacteremia ou infecção local, sendo praticamente impossível de erradicar com antibióticos sistêmicos, muitas vezes exigindo a remoção cirúrgica do dispositivo (Quereshi *et al.*, 2026). Infecções crônicas não relacionadas a dispositivos também são dominadas por biofilmes. Na fibrose cística, *P. aeruginosa* forma biofilmes mucoides espessos nas vias aéreas, levando ao declínio pulmonar progressivo. Em feridas crônicas (úlceras de pressão, pés diabéticos), biofilmes polimicrobianos retardam a cicatrização e predisõem a infecções sistêmicas. A endocardite infecciosa frequentemente envolve a formação de vegetações (biofilmes) nas válvulas cardíacas (Mendieta *et al.*, 2025). A natureza recalcitrante dessas infecções ao tratamento convencional é a marca registrada do envolvimento de biofilmes (Abbas *et al.*, 2025).

3.6.2 Reservatórios Ambientais de Resistência

O conceito de Saúde Única (*One Health*) reconhece que a saúde humana, animal e ambiental estão interconectadas, e os biofilmes são um elo crucial nessa tríade, atuando como importantes reservatórios ambientais de bactérias resistentes e de genes de resistência a antibióticos (ARGs) (Zhang *et al.*, 2025). Efluentes hospitalares e industriais, estações de tratamento de esgoto (ETEs), solo, rios e sistemas de processamento de alimentos são ambientes ricos em biofilmes que abrigam uma impressionante diversidade de ARGs. As ETEs são particularmente preocupantes, pois recebem esgoto contendo resíduos de antibióticos e bactérias resistentes; nos biofilmes que se formam nos reatores biológicos e canalizações, ocorre intensa troca horizontal de ARGs entre diferentes espécies (Sharma *et al.*, 2023).

O efluente tratado pode liberar no ambiente bactérias portadoras desses genes, disseminando a resistência para ecossistemas naturais (Zhang *et al.*, 2025). Na cadeia alimentar, biofilmes em equipamentos de processamento de alimentos podem abrigar patógenos como *Salmonella*, *Listeria* e *Escherichia coli*, que contaminam produtos e podem adquirir e transmitir genes de resistência. O contato com animais de produção, que frequentemente recebem antibióticos em doses subterapêuticas como promotores de crescimento, também seleciona bactérias resistentes que formam biofilmes e podem ser transmitidas aos humanos (Ugwu *et al.*, 2025). Portanto, o controle de biofilmes em todos esses nichos é essencial dentro de uma abordagem *One Health* para conter a crise da resistência antimicrobiana (Quereshi *et al.*, 2026).

3.7 Estratégias Emergentes e Terapias Inovadoras

3.7.1 Estratégias *Anti-Quorum Sensing* (*Anti-QS*)

Diante do papel central do *QS* na regulação da virulência e formação de biofilmes, o desenvolvimento de estratégias para interferir nessa comunicação celular surge como uma abordagem terapêutica promissora. A premissa do *anti-QS* não é matar a bactéria, mas sim "desarmá-la", inibindo sua capacidade de coordenar ataques em massa e formar comunidades protegidas. Ao reduzir a virulência sem impor pressão seletiva letal, espera-se que o desenvolvimento de resistência a essas moléculas seja mais lento do que aos antibióticos convencionais (Abbas *et al.*, 2025).

As estratégias *anti-QS* podem atuar em diferentes alvos: (i) inibição da síntese dos autoindutores (ex.: bloqueio da enzima LuxI); (ii) degradação ou sequestro dos autoindutores no ambiente extracelular (uso de lactonases ou anticorpos); (iii) bloqueio da detecção do sinal (antagonistas que competem com o autoindutor pelo receptor) (Ugwu *et al.*, 2025). Diversos compostos naturais e sintéticos têm demonstrado atividade *anti-QS in vitro e in vivo*, como a furanona (de algas vermelhas), a curcumina, o licopeno e moléculas sintéticas análogas de AHLs. Essas substâncias reduzem a formação de biofilmes e a produção de fatores de virulência em patógenos como *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* e *Vibrio spp.*, abrindo caminho para uma nova classe de agentes terapêuticos capazes de modular o comportamento bacteriano (Chung *et al.*, 2025).

3.7.2 Terapias com Bacteriófagos

Os bacteriófagos (fagos) são vírus que infectam e matam bactérias com alta especificidade. O ressurgimento do interesse pela fagoterapia, especialmente na era da resistência a antibióticos, deve-se à sua capacidade única de atacar biofilmes (Chung *et al.*, 2025). Os fagos possuem mecanismos que lhes conferem vantagens: podem expressar enzimas (depolimerases) que degradam polissacarídeos da matriz de EPS, facilitando a penetração; são capazes de infectar e lisar bactérias metabolicamente ativas dentro do biofilme; e alguns fagos conseguem matar células persistentes, um alvo que os antibióticos convencionais dificilmente alcançam (Miao *et al.*, 2025).

Além disso, os fagos se replicam no local da infecção, proporcionando um efeito terapêutico autoamplificado. Os desafios incluem o espectro de atividade estreito (exige

diagnóstico preciso e banco de fagos diversificado) e a potencial emergência de bactérias resistentes aos fagos. No entanto, a combinação de fagos com antibióticos (terapia fago-antibiótica sinérgica) tem se mostrado altamente promissora, com os fagos degradando o biofilme e expondo as bactérias à ação do antibiótico (Quereshi *et al.*, 2026). Formulações com coquetéis de fagos e o uso de enzimas fágicas purificadas (endolisinas e depolimerases) são estratégias em franco desenvolvimento (Ugwu *et al.*, 2025).

3.7.3 Nanotecnologia e Sistemas de Liberação Direcionada

A nanotecnologia oferece ferramentas revolucionárias para o combate a biofilmes, permitindo o desenvolvimento de sistemas de liberação de fármacos capazes de superar as barreiras impostas pela matriz de EPS. Nanopartículas (NPs) de diferentes naturezas (lipídicas, poliméricas, inorgânicas – ouro, prata, óxido de ferro) podem ser projetadas com tamanho, forma e carga superficial otimizados para penetrar nos canais de água do biofilme e alcançar as células nas camadas mais profundas (Xie *et al.*, 2025). Uma das grandes vantagens das NPs é a possibilidade de funcionalização de sua superfície com ligantes específicos (anticorpos, peptídeos, açúcares) que reconhecem componentes da matriz ou receptores bacterianos, permitindo a entrega direcionada e aumentando a concentração local do fármaco (Ugwu *et al.*, 2025).

Outra abordagem inovadora é o uso de nanomateriais "inteligentes", como os *metal-organic frameworks* (MOFs), que liberam sua carga útil em resposta a estímulos específicos do microambiente do biofilme (pH ácido, enzimas como hialuronidase, potencial redox alterado), aumentando a precisão e a eficácia do tratamento (Miao *et al.*, 2025).

3.7.4 Estratégias de Dispersão e Degradação da Matriz

Uma abordagem lógica para combater biofilmes é atacar diretamente sua estrutura de suporte: a matriz de EPS. A degradação ou dispersão da matriz exporia as bactérias encapsuladas, tornando-as novamente suscetíveis à ação de antibióticos e ao sistema imune (Ugwu *et al.*, 2025). Várias enzimas têm sido exploradas com esse objetivo: a DNase I degrada o eDNA, desestabilizando biofilmes jovens; a dispersina B degrada o PIA de *Staphylococcus aureus*; a alginato liase ataca o alginato de *Pseudomonas aeruginosa*; proteases como a proteinase K degradam proteínas da matriz e adesinas (Abbas *et al.*, 2025).

Além da degradação enzimática, a indução da dispersão natural do biofilme é outra estratégia. Moléculas como óxido nítrico (NO) e *cis-2-decenoic acid*, em baixas concentrações, atuam como sinais que desencadeiam a transição do biofilme para o estado planctônico (Sharma *et al.*, 2023). A administração controlada desses sinais, em combinação com antibióticos, poderia "convencer" as bactérias a abandonar sua fortaleza protetora e, em seguida, serem eliminadas (Mendieta *et al.*, 2025). Mais recentemente, abordagens de engenharia genética, como o uso de nanopartículas para entregar RNA de interferência (siRNA) ou sistemas CRISPR-Cas para silenciar genes essenciais à formação do biofilme (*gene targeting*), representam a fronteira mais avançada no desenvolvimento de terapias anti-biofilmes altamente específicas e potentes (Xie *et al.*, 2025).

3.7.5 Terapias Combinadas

Diante da complexidade e resiliência dos biofilmes, a monoterapia, seja com antibióticos convencionais ou com qualquer uma das novas estratégias isoladamente, tem poucas chances de ser curativa. O consenso atual na literatura é que o futuro do tratamento de infecções por biofilmes reside em abordagens combinadas e multimodais, que ataquem a comunidade bacteriana em múltiplas frentes simultaneamente, explorando sinergias entre diferentes agentes (Quereshi *et al.*, 2026). A combinação mais estudada é a de um agente que desestabiliza o biofilme (fago, enzima, molécula *anti-QS*) com um antibiótico convencional. Por exemplo, a aplicação tópica de dispersina B seguida de Rifampicina erradicou biofilmes de *Staphylococcus aureus* em modelos animais; a combinação de fagos com Ciprofloxacino mostrou efeitos sinérgicos contra *Pseudomonas aeruginosa* (Ugwu *et al.*, 2025).

O agente desestabilizador abre caminho para o antibiótico, que elimina as células recém-expostas. Outras combinações promissoras incluem o uso de nanopartículas carregadas com múltiplos fármacos (ex.: antibiótico + inibidor de *QS*) para um efeito "duplo golpe", e a combinação de diferentes fagos em coquetéis para ampliar o espectro e reduzir a resistência (Chung *et al.*, 2025). A associação de antibióticos com moléculas que reverterem a resistência, como inibidores de bombas de efluxo, também pode ser potenciada no contexto do biofilme (Mendieta *et al.*, 2025). A pesquisa atual se concentra em identificar as combinações mais eficazes e seguras, bem como em desenvolver formulações e protocolos de administração que otimizem a sinergia entre os agentes, abrindo caminho para terapias capazes de erradicar as infecções crônicas por biofilmes (Xie *et al.*, 2025).

3.8 Considerações Finais

Tratamentos convencionais podem funcionar em infecções agudas ou biofilmes imaturos, mas frequentemente falham nos casos persistentes.

Por isso, aprofundar as pesquisas sobre os biofilmes, *quorum sensing* e resistência a antibióticos é essencial para entender essas falhas e desenvolver novas terapias.

REFERÊNCIAS

ABBAS, Hamza et al. Biofilm, resistance, and quorum sensing: The triple threat in bacterial pathogenesis. *The Microbe*, v. 9, p. 100578, 2025.

CHUNG, Ju Yeon et al. Microbubble-Controlled Delivery of Biofilm-Targeting Nanoparticles to Treat MRSA Infection. *Advanced Functional Materials*, v. 19, n. 3, p. 2145-2170, 2025.

CURSAU EDUCAÇÃO. Mecanismos de ação dos antibióticos convencionais. In: GOODMAN & GILMAN. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 12. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012. (Apostila ou material didático, 2023).

GOODMAN & GILMAN. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 12. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012.

INFECTOCAST. Resistência antimicrobiana e biofilmes. Podcast. 2025.

KIRKPATRICK, Clare. Mecanismos de formação de biofilmes e resistência bacteriana. Entrevista ou documento on-line, 2024.

MENDIETA, Veronica et al. Biofilms como mecanismo de resistencia aos antibióticos. *Boletín Micológico*, v. 40, n. 1, p. e00123-24, 2025.

MIAO, Beiliang et al. Mechanism and nanotechnological-based therapeutics for tolerance of bacterial biofilms. *Journal of Controlled Release*, v. 23, n. 4, p. 245-262, 2025.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH). Biofilm-related infections: research and clinical perspectives. Bethesda: NIH, 2026. Disponível em: <https://share.google/iHF6TBQQkyK2Ek4fY>. Acesso em: 21 jun. 2026.

QUERESHI, A. M. et al. The post-antibiotic era threat: understanding biofilm resilience and therapeutic failures. *The Lancet Infectious Diseases*, London, v. 26, n. 1, p. 45-58, 2026.

SHARMA, Satish et al. Microbial Biofilm: A Review on Formation, Infection, Antibiotic Resistance, Control Measures, and Innovative Treatment. *Microorganisms*, v. 11, n. 6, p. 1614, 2023.

UGWU, Chinenye Nnenna et al. Biofilms: structure, resistance mechanism, emerging control strategies, and applications. RSC Pharmaceutics, v. 2, n. 2, p. 1376-1407, 2025.

XIE, Yijia et al. Nanomaterial-enabled anti-biofilm strategies: new opportunities for treatment of bacterial infections. Nanoscale, v. 17, p. 5605-5628, 2025.

ZHANG, Han et al. Biofilm response in potential difference-enhanced membrane-aerated biofilm systems for accelerated antibiotic removal and ARG mitigation. Water Research, v. 274, p. 123189, 2025.