

NOVAS FRONTEIRAS NO COMBATE À RESISTÊNCIA MICROBIANA: O PAPEL DOS PEPTÍDEOS ANTIMICROBIANOS BACTERIANOS

Caroline Ferreira Fernandes¹; Rommel Thiago Juca Ramos²

carol.ferreira2317@gmail.com

RESUMO

Introdução: O uso de Peptídeos Antimicrobianos (AMPs) em associação a antibióticos representa uma abordagem integrada cujo resultado amplia os efeitos terapêuticos desejados, especialmente quando se trata de casos envolvendo bactérias multirresistentes. **Objetivo:** Discutir e apresentar as propriedades e aplicações terapêuticas dos peptídeos antimicrobianos de origem bacteriana. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa com busca ativa em periódicos indexados na plataforma *National Library of Medicine* (PubMed®) baseadas em descritores controlados e termos livres, pautada na seguinte questão norteadora: quais as propriedades químicas, mecanismos de ação e aplicações clínicas das bacteriocinas? **Resultados e Discussão:** As bacteriocinas são AMPs derivados de bactérias que os produzem de forma natural por conta da competitividade microbiana por nutrientes. Bactérias Gram Negativas produzem colicinas e microcinas enquanto que as Gram positivas produzem três classes de bacteriocinas, atuando, principalmente sobre a membrana celular e comprometendo os processos de biossíntese. Alguns têm o poder de impactar diretamente a formação de biofilmes, além de apresentarem efeitos imunomodulatórios e agir sobre mais de um tipo de organismo (atividade antibacteriana, antiviral e antifúngica). Essas características os tornam candidatos promissores apesar dos desafios inerentes à descoberta e comercialização desses tipos de medicamentos, especialmente, quanto à toxicidade e estabilidade molecular. **Conclusão:** Os AMPs, apesar das suas limitações, representam uma fonte promissora de ativos capazes de combater infecções severas, especialmente quanto a cepas multirresistentes, que também podem apresentar propriedades antitumorais e imunomodulatórias, sendo excelentes candidatos do ponto de vista biotecnológico.

Palavras-chave: Bacteriocinas; Peptídeos antimicrobianos; Resistência Antimicrobiana.

1 INTRODUÇÃO

Os peptídeos antimicrobianos (AMPs) compreendem uma variedade de compostos produzidos, de modo natural, com a capacidade de exercer efeitos microbicidas frente a bactérias, fungos ou protozoários. Diversos organismos são capazes de produzi-los, incluindo plantas, bactérias, fungos e demais organismos eucarióticos que diferem da maioria dos antibióticos convencionais, constituídos de outros grupos

químicos como sulfas, nitrogênio e outros radicais que não são aminoácidos (Ahmed *et al.*, 2024).

Seus primeiros relatos de eficácia contra microrganismos ocorreram concomitantemente aos estudos com a penicilina, por Alexander Fleming, porém, devido aos efeitos tóxicos observados e alto custo para produção desses AMPs, os antibióticos seguiram para as fases clínicas finais. Contudo, a emergência de novas alternativas terapêuticas diante de cepas Multidroga Resistentes (MDR) e a grande lacuna de inovação farmacêutica capaz de eliminá-las tem posto os AMPs em uma posição de destaque para a sua aplicação dentro das práticas médicas, principalmente, por ter menor propensão ao desenvolvimento de resistência (Ji *et al.*, 2024).

Considerando esse contexto, o uso de AMPs em associação a antibióticos representa uma abordagem integrada cujo resultado amplia os efeitos terapêuticos desejados, especialmente quando se trata de casos envolvendo patógenos do grupo ESKAPE formados pelas espécies *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e espécies de *Enterobacter* de grande importância clínica (Oliveira *et al.*, 2020). Diante disso, o presente trabalho se propõe a discutir e apresentar as propriedades e aplicações terapêuticas dos peptídeos antimicrobianos de origem bacteriana

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de caráter integrativa a qual possui o foco em abordar as propriedades e aplicações terapêuticas dos peptídeos antimicrobianos de origem bacteriana cobrindo a literatura disponível entre o período de 2006 a 2026, pautados na seguinte questão norteadora: quais as propriedades químicas, mecanismos de ação e aplicações clínicas das bacteriocinas?

Para isso, foram incluídos artigos científicos, em inglês ou português, indexados na plataforma National Library of Medicine (PubMed®) baseadas em descritores controlados Health Sciences Descriptors/Medical Subject Headings (DeCS/MESH): Antimicrobial Peptides (D000089882) combinado com termos livres (AMPs, Prediction and Classification), utilizando-se de operadores booleanos “AND” ou “OR” para a formulação da string de busca.

Foram excluídos todos os trabalhos secundários, experimentais e incompletos que não estão alinhados com o tema da pesquisa. avaliação inicial ocorreu mediante a leitura do título e resumo para selecionar aqueles estudos que potencialmente atendiam a

pergunta norteadora. A partir disso, a avaliação inicial ocorreu mediante a leitura do título e resumo para selecionar aqueles estudos que potencialmente atendiam a pergunta norteadora seguida da avaliação da elegibilidade com a leitura integral dos artigos e extração das informações.

Como o trabalho não envolveu a inclusão de estudos experimentais que envolvem seres humanos ou animais de laboratório, não houve a necessidade de registro prévio do trabalho na plataforma PROSPERO.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da busca ativa na base de dados, um total de 366 produções científicas foram encontradas em que, após a aplicação dos critérios anteriormente mencionados, 25 artigos foram previamente selecionados que atendiam ao tema. Considerando as limitações de referências, ao final 8 desses foram incluídos para compor o presente estudo. Mediante a isso, foram extraídas as informações cruciais a respeito das propriedades, classificações e mecanismos de ação dos peptídeos antimicrobianos, além dos seus potenciais biotecnológicos e inovações computacionais para a sua prospecção.

As bacteriocinas são AMPs derivados de bactérias que os produzem de forma natural por conta da competitividade microbiana por nutrientes ao mesmo tempo que também sintetizam outras proteínas que conferem proteção aos seus próprios produtos. Bactérias Gram Negativas produzem colicinas (alto peso molecular) e microcinas (baixo peso molecular) que atuam penetrando a membrana celular e comprometendo os processos de biossíntese. Por outro lado, as bactérias Gram positivas são capazes de produzir três classes de bacteriocinas (Oliveira Júnior *et al.*, 2025; Chikindas *et al.*, 2018)

A primeira delas é chamada de Lantibióticos, ou Classe I, que incluem peptídeos com tamanho de ~19 a 50 aminoácidos ligados a lantionina. A Classe II é representada por peptídeos com 20 a 60 aminoácidos e a Classe III incluem peptídeos de alto peso molecular, ou seja, com cadeias longas (Fry, 2018; Kosikowska; Lesner, 2016). Estruturalmente, são moléculas anfipáticas com porção hidrofílica e hidrofóbica sendo e apresentam estrutura secundária variada formada por alfa-hélice, beta-folha e outras conformações, que são responsáveis pela sua especificidade funcional. Curiosamente, alguns AMPs não apresentam estrutura secundária definida (Ahmed *et al.*, 2024; Oliveira Júnior *et al.*, 2025).

Além da sua natureza anfipática, a maioria dos AMPs são cátions embora tenham magnitude das cargas positivas distintas conforme cada tipo, o que reflete, também, no

grau de afinidade com seus alvos celulares aniônicos. A carga líquida positiva, em pH fisiológico, ocorre devido à presença de resíduos de aminoácidos com radicais carregados positivamente como a lisina, arginina e histidina que, devido a atração eletrostática, tem afinidade pela membrana plasmática, o que resulta em sua inserção na bicamada, sendo o principal alvo celular dos AMPs bacterianos (Bucataru; Ciobanasu, 2024; Chikindas *et al.*, 2018).

Os mecanismos de ação para bactérias Gram Negativas (GN) resultam em uma interação entre AMP e lipopolissacarídeo (LPS) externo, essa interação resulta na penetração, depolarização e perda da segregação iônica de solutos intracelulares importantes. Além disso, essa interação pode criar poros que causam o extravasamento de conteúdo intracelular, levando a lise celular. Esse mecanismo descrito foi proposto para ser usado como tratamento para anti-endotoxina para pacientes com sepse (Fry, 2018; Ji *et al.*, 2024).

Para Gram positivos (GP), os AMPs podem interagir com o peptideoglicano, constituinte da parede celular bacteriana e ácido teicoico embora seu principal alvo seja o fosfatidilglicerol, principal constituinte da membrana plasmática (80%) de GP enquanto existem apenas 25% em GN. Essas diferenças na composição influenciam a especificidade seletiva para grupos bacterianos diversos. A própria parede celular é um desafio para o contato de AMPs com seus alvos mais internos, nesse aspecto, a saturação de sítios aniônicos permite a penetração do AMP para a MP (Fry, 2018; Oliveira Júnior *et al.*, 2025).

Outros AMPs possuem alvos intracelulares, os quais necessitam, a priori, atravessar a membrana, sendo capazes, portanto, de interagir com ribossomos, DNA, RNA ou a disrupção de processos internos importantes, a depender do alvo. Além das suas propriedades microbicidas, esses peptídeos também podem oferecer efeitos imunomodulatórios como a promoção da quimiotaxia, influenciar na produção e liberação de histamina, citocinas pró-inflamatórias e angiogênese (Bucataru; Ciobanasu, 2024; Chikindas *et al.*, 2018).

Em menor quantidade, AMPs aniônicos possuem mecanismo de ação particulares como a dermicidina, usada para a regulação da colonização bacteriana na pele (Fry, 2018). Apesar de também ser uma molécula anfipática com tamanho de aa semelhante aos catiônicos, usa as pontes iônicas para facilitar a ação antimicrobiana para seu alvo presente na membrana plasmática, infelizmente, seu mecanismo completo ainda não é muito bem elucidado. Considerando os efeitos dos AMPs frente aos seus alvos

bacterianos, as células de mamíferos também apresentam porções zwittericas nos fosfolípidos que conferem também a presença de sítios carregados negativamente, o que também permite a interação do fármaco com o hospedeiro e pode causar efeitos tóxicos nos pacientes (Bucataru; Ciobanasu, 2024).

Na prática clínica, alguns peptídeos antimicrobianos podem ser prescritos para o tratamento de infecções bacterianas, embora o arsenal disponível ainda esteja limitado. Uma parte considerável destes é direcionado especificamente para infecções causadas por bactérias multirresistentes como a vancomicina, polimixina B e a colistina que, por conta dos efeitos indesejados como nefrotoxicidade e neurotoxicidade, são aplicados como medicamentos frequentemente de última linha. Por outro lado, existem bacteriocinas que são recomendadas para uso geral como a bacitracina que é um antimicrobiano de uso tópico poderoso, a daptomicina, derivada de *Streptomyces roseosporus*, indicada para infecções causadas por bactérias Gram positivas e actinomicina D, também produzido por uma cepa de *Streptomyces* (Bucataru; Ciobanasu, 2024; Ji *et al.*, 2024).

Considerando as suas vantagens por apresentar alvos diferentes dos antibióticos convencionais, vários estudos ao redor do mundo têm se comprometido em realizar a prospecção de novos antimicrobianos, uma das principais barreiras para a descoberta de AMPs é o tempo e recursos requeridos para a coleta, identificação, processamento, isolamento e purificação proteica aliado a questões que envolvem a sua estabilidade para que não seja facilmente degradado por proteases (Ramazi *et al.*, 2022).

Por conta disso, ferramentas computacionais possibilitam a otimização de vários processos, incluindo ferramentas dedicadas à seleção de sequências, predição e anotação gênica. Além disso, as abordagens *in silico* recentes também possibilitam estimar a Concentração Inibitória Mínima (MIC) (Lin *et al.*, 2021), tempo de meia-vida (Sharma *et al.*, 2014), toxicidade (Rathore *et al.*, 2024), atividade hemolítica (Timmons *et al.*, 2020) e potencial alergênico (Dimitrov *et al.*, 2014) das sequências de aminoácidos. Esses esforços permitem o encurtamento de diversas etapas, triando e facilitando a entrada de moléculas potenciais em estudos experimentais em animais de laboratório, bem como a introdução aos testes em fases clínicas.

4 CONCLUSÃO

Os peptídeos antimicrobianos representam uma fonte promissora de ativos capazes de combater infecções severas, especialmente quanto à cepas multirresistentes, que também podem apresentar propriedades antitumorais e imunomodulatórias, sendo excelentes candidatos do ponto de vista biotecnológico. Apesar dos desafios na sua

prospecção em diversos ambientes, ferramentas computacionais são grandes aliados para acelerar a descoberta de novas moléculas, além de permitir a modelagem e aprimoramento das moléculas já desenvolvidas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHMED, S. A. H. *et al.* Antimicrobial peptides from different sources: isolation, purification, and characterization to potential applications. **Journal of Separation Science**, v. 47, n. 23, p. e70043, 2024.

BUCATARU, C.; CIOBANASU, C. Antimicrobial peptides: Opportunities and challenges in overcoming resistance. **Microbiological research**, v. 286, p. 127822, 2024.

CHIKINDAS, M. L. *et al.* Functions and emerging applications of bacteriocins. **Current opinion in biotechnology**, v. 49, p. 23-28, 2018.

DIMITROV, I. *et al.* AllergenFP: allergenicity prediction by descriptor fingerprints. **Bioinformatics**, v. 30, n. 6, p. 846-851, 2014.

FRY, Donald E. Antimicrobial peptides. **Surgical infections**, v. 19, n. 8, p. 804-811, 2018.

Ji, Shuaiqi *et al.* Antimicrobial peptides: An alternative to traditional antibiotics. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 265, p. 116072, 2024.

KOSIKOWSKA, Paulina; LESNER, Adam. Antimicrobial peptides (AMPs) as drug candidates: a patent review (2003–2015). **Expert opinion on therapeutic patents**, v. 26, n. 6, p. 689-702, 2016.

LIN, Tzu-Tang *et al.* AI4AMP: an antimicrobial peptide predictor using physicochemical property-based encoding method and deep learning. **Msystems**, v. 6, n. 6, p. e00299-21, 2021.

OLIVEIRA, D. M. P. *et al.* Antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. **Clinical microbiology reviews**, v. 33, n. 3, p. 10.1128/cmr. 00181-19, 2020.

OLIVEIRA JÚNIOR, N. G. *et al.* Antimicrobial peptides: structure, functions and translational applications. **Nature Reviews Microbiology**, v. 23, n. 11, p. 687-700, 2025.

RAMAZI, S. *et al.* A review on antimicrobial peptides databases and the computational tools. **Database**, v. 2022, p. baac011, 2022.

RATHORE, A. S. *et al.* ToxinPred 3.0: An improved method for predicting the toxicity of peptides. **Computers in biology and medicine**, v. 179, p. 108926, 2024.

SHARMA, A. *et al.* Designing of peptides with desired half-life in intestine-like environment. **BMC bioinformatics**, v. 15, n. 1, p. 282, 2014.

TIMMONS, P. B. *et al.* HAPPENN is a novel tool for hemolytic activity prediction for therapeutic peptides which employs neural networks. **Scientific reports**, v. 10, n. 1, p. 10869, 2020.