



ISSN 2674-8169



Latindex



DOI



Além da Resistência Genética: O Papel da Matriz do Biofilme e Interações Moleculares na Falência dos Beta-Lactâmicos

Lucas Martins Moreira¹, Maurício Gabriel Valentin de Carvalho¹, Giovana Águida Ribeiro do Valle¹, Alcides Nascimento Palma Ribeiro¹, Pedro Paulo Silva Costa Filho¹, Lavínia Cristina Silva Pereira¹, Maria Fernanda Vieira Barbosa¹, Caio Olímpio Gomes de Sá¹, Fábio Soares Machado¹, Ludmilla Pereira Domingues Bulhões¹, Ana Júlia de Oliveira Souza¹



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2026v8n2p166-192>

Artigo recebido em 6 de Janeiro e publicado em 6 de Fevereiro de 2026

ARTIGO DE REVISÃO

RESUMO

A resistência antimicrobiana constitui um desafio clínico urgente. Historicamente atribuída a mecanismos genéticos como produção de beta-lactamases, ela emerge também de estruturas bacterianas organizadas chamadas biofilmes—comunidades sésseis em matriz extracelular que conferem tolerância antimicrobiana independentemente de mutações. Este artigo examina mecanismos bioquímicos pelos quais antibióticos beta-lactâmicos falham em infecções crônicas de *Staphylococcus aureus* em biofilmes.

Diferenciamos criticamente resistência (alterações genéticas herdáveis) de tolerância (fisiologia alterada em contexto estrutural). A matriz extracelular funciona como barreira multifuncional através de interação sinérgica entre DNA extracelular (eDNA) e proteínas amiloides: o eDNA atua como molde de nucleação para fibrilas amiloides, enquanto amiloides estabilizam e protegem eDNA. Esta rede eDNA-amiloide densa impede difusão de antibióticos, sequestra peptídeos antimicrobianos catiônicos e cria microambientes de baixo oxigênio que favorecem células persistentes metabolicamente dormentes—intrinsecamente refratárias a beta-lactâmicos.

Adicionalmente, revelamos paradoxo imunológico: peptídeos defensivos como HNP1 (Human Neutrophil Peptide 1), ao invés de eliminar bactérias, estimulam biofilmes mais robustos através de quorum sensing. Desta forma, inflamação crônica em infecções persistentes inadvertidamente fortalece defesa bacteriana.

Apresentamos estratégias emergentes fundamentadas em mecanismo: (1) disrupção da

matriz com ácido betulínico reduzindo EPS e eDNA, (2) entrega nanoparticulada de fagos e antibióticos que penetram matriz desorganizada, e (3) terapia combinada com potencialização imune. Estas abordagens visam dismantelar a fortaleza estrutural que confere resiliência, conectando bioquímica molecular, microbiologia e imunologia a problemática clínica real para segundo período de medicina.

Palavras-chave: biofilme; DNA extracelular; proteínas amiloides; beta-lactâmicos; tolerância antimicrobiana; células persistentes; ácido betulínico

Beyond Genetic Resistance: The Role of the Biofilm Matrix and Molecular Interactions in Beta-Lactam Failure

ABSTRACT

Antimicrobial resistance constitutes an urgent clinical challenge. Historically attributed to genetic mechanisms such as beta-lactamase production, it also emerges from organized bacterial structures called biofilms—sessile communities in extracellular matrix conferring antimicrobial tolerance independent of mutations. This article examines biochemical mechanisms by which beta-lactam antibiotics fail in chronic *Staphylococcus aureus* biofilm infections.

We critically differentiate resistance (heritable genetic alterations) from tolerance (altered physiology in structural context). The extracellular matrix functions as a multifunctional barrier through synergistic interaction between extracellular DNA (eDNA) and amyloid proteins: eDNA acts as a nucleation template for amyloid fibrils while amyloids stabilize and protect eDNA. This dense eDNA-amyloid network impedes antibiotic diffusion, sequesters cationic antimicrobial peptides, and creates low-oxygen microenvironments favoring metabolically dormant persister cells—intrinsically refractory to beta-lactams.

Additionally, we reveal an immunological paradox: defensive peptides such as HNP1 (Human Neutrophil Peptide 1), rather than eliminating bacteria, stimulate more robust biofilms through quorum sensing. Thus, chronic inflammation in persistent infections inadvertently strengthens bacterial defense.

We present mechanism-based emerging strategies: (1) matrix disruption with betulinic acid reducing EPS and eDNA, (2) nanoparticle-mediated delivery of phages and antibiotics penetrating disorganized matrix, and (3) combination therapy with immune potentiation. These approaches aim to dismantle the structural fortress conferring resilience, connecting molecular biochemistry, microbiology, and immunology to real clinical problems appropriate for second-year medical students.

Keywords: biofilm; extracellular DNA; amyloid proteins; beta-lactams; antimicrobial tolerance; persister cells; betulinic acid.

Instituição afiliada – Faculdade Zarns Pouso Alegre¹

Autor correspondente: Lucas Martins Moreira lucasm008@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

Os biofilmes bacterianos são comunidades microbianas estruturadas que se desenvolvem quando células planctônicas (livres flutuantes) aderem a superfícies sólidas e a umas às outras, posteriormente se envolvendo em uma matriz extracelular polissacarídica autossintética (Farah et al., 2026). Embora os biofilmes tenham sido observados microscopicamente por mais de um século, apenas nas últimas décadas a comunidade científica começou a apreciar completamente sua ubiquidade, importância clínica e complexidade biológica (Farah et al., 2026).

A formação de biofilmes representa uma estratégia evolutiva notável que confere às bactérias uma série de vantagens de sobrevivência (Farah et al., 2026). Dentro da matriz do biofilme, as células microbianas ganham proteção contra antibióticos, peptídeos antimicrobianos derivados do hospedeiro, dessecação, radiação ultravioleta e outras agressões ambientais (Farah et al., 2026). Além disso, a coabitação em biofilmes facilita a comunicação célula-célula através de quorum sensing, permitindo assim respostas coordenadas de população (Farah et al., 2026). A proximidade física em biofilmes também facilita a transferência horizontal de genes entre células, acelerando assim a evolução de resistência antimicrobiana (Farah et al., 2026).

Clinicamente, os biofilmes são responsáveis por aproximadamente 65-80% de todas as infecções bacterianas humanas (Farah et al., 2026). Desde infecções dentárias até feridas crônicas, infecções de corrente sanguínea mediadas por cateteres, infecções de dispositivos médicos implantados e infecções pulmonares crônicas em pacientes com fibrose cística, os biofilmes emergem como uma das causas mais importantes de morbidade e mortalidade relacionada a infecções (Farah et al., 2026). A capacidade dos biofilmes de persistir apesar do tratamento antimicrobiano agressivo torna as infecções relacionadas a biofilmes particularmente desafiadoras de tratar clinicamente (Farah et al., 2026).

Apesar de décadas de pesquisa intensiva, a compreensão dos mecanismos exatos pelos quais os biofilmes conferem resistência notável aos antimicrobianos permanece incompleta (Farah et al., 2026). Recentemente, estudos emergentes destacaram o papel crítico de componentes da matriz extracelular—particularmente a

interação sinérgica entre DNA extracelular (eDNA) e proteínas amiloides bacterianas— em mediar resistência antimicrobiana (Gong et al., 2025). Esta síntese de eDNA e amiloides na matriz oferece um novo paradigma mecanístico para compreender a resistência de biofilmes (Gong et al., 2025).

Neste artigo, fornecemos uma revisão abrangente do estado atual de conhecimento sobre biofilmes bacterianos. Começamos descrevendo o ciclo de vida do biofilme—adesão inicial, maturação estruturada, e dispersão—bem como os mecanismos moleculares subjacentes que dirigem cada etapa (Farah et al., 2026). Em seguida, focamos especificamente na composição da matriz do biofilme, com ênfase particular na interação sinérgica entre eDNA e proteínas amiloides (Gong et al., 2025). Terceiro, descrevemos os múltiplos mecanismos pelos quais biofilmes conferem resistência antimicrobiana, incluindo barreiras físico-químicas, heterogeneidade metabólica, e facilitação de transferência horizontal de genes (Farah et al., 2026). Quarto, revisamos as estratégias terapêuticas emergentes que estão sendo desenvolvidas para combater biofilmes, incluindo degradação enzimática de componentes da matriz, inibição de quorum sensing, e nanopartículas antimicrobianas (Farah et al., 2026). Quinto, examinamos características específicas de patógenos formadores de biofilmes clinicamente importantes, particularmente *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* (Farah et al., 2026). Finalmente, discutimos desafios clínicos atuais, perspectivas futuras, e conclusões derivadas de pesquisa atual (Farah et al., 2026).

METODOLOGIA

A seleção das referências utilizadas neste artigo foi realizada através de busca sistemática em bases de dados internacionais e regionais de elevada reputação científica, incluindo PubMed (MEDLINE), SciELO (Scientific Electronic Library Online) e Scopus. Os critérios de inclusão foram: (1) artigos científicos originais e revisões de literatura publicados em periódicos com revisão por pares; (2) estudos publicados nos últimos cinco anos (2020-2026); (3) conteúdo diretamente relacionado aos tópicos de formação de biofilmes, composição de matriz, resistência antimicrobiana em biofilmes, ou estratégias terapêuticas contra biofilmes; (4) artigos em idiomas portugueses ou inglês.

Esta abordagem metodológica assegura que o conteúdo do presente artigo reflete o estado mais atual do conhecimento científico sobre biofilmes bacterianos, incorporando descobertas, metodologias e perspectivas originadas de pesquisa conduzida nos últimos cinco anos em instituições ao redor do mundo. A integração de perspectivas de múltiplas bases de dados (com foco em PubMed para cobertura internacional, SciELO para literatura de relevância em português, e Scopus para cobertura ampla multidisciplinar) oferece uma visão equilibrada e geograficamente representativa do campo.

As referências selecionadas incluem trabalhos seminais que estabelecem fundamentos teóricos e conceituais, estudos experimentais que detalham mecanismos moleculares e celulares, validações clínicas que demonstram aplicabilidade prática, e perspectivas futuras que indicam direções emergentes de pesquisa e desenvolvimento terapêutico. Esta seleção estratificada garante que o presente artigo não apenas sintetiza conhecimento atual, mas também posiciona o leitor na fronteira do conhecimento em pesquisa de biofilmes bacterianos.

REVISÃO DE LITERATURA E DISCUSSÃO

Biofilmes Bacterianos: Formação, Mecanismos de Resistência e Estratégias Terapêuticas

1. Formação e Desenvolvimento de Biofilmes

1.1 O Ciclo de Vida do Biofilme

O desenvolvimento de um biofilme progride através de uma série de etapas bem caracterizadas, cada uma mediada por fatores moleculares distintos e expressão gênica coordenada (Farah et al., 2026). Embora o modelo tradicional divida o desenvolvimento em cinco etapas (adesão inicial, desenvolvimento inicial de microcolônia, maturação estruturada, manutenção e dispersão), estudos recentes sugerem que este modelo é, em alguns aspectos, uma simplificação excessiva e que as transições entre estágios são frequentemente mais fluidas do que o modelo discreto em etapas sugeriria (Farah et al., 2026).

1.1.1 Adesão Inicial

A formação de biofilme começa quando células bacterianas planctônicas entram em contato com uma superfície sólida (Farah et al., 2026). Esta adesão inicial é

frequentemente fraca e reversível, mediada por atrações físico-químicas não-específicas e, em alguns patógenos, por estruturas bacterianas especializadas como pili ou flagelos (Farah et al., 2026). Se as células permanecerem na superfície por um período estendido (tipicamente algumas horas), a adesão torna-se irreversível através da expressão de adesinas bacterianas e produção de material externo que fixa as células à superfície (Farah et al., 2026).

1.1.2 Desenvolvimento de Microcolônia

Após adesão bem-sucedida, as células bacterianas começam a multiplicar-se enquanto secretam componentes de matriz extracelular (Farah et al., 2026). Este estágio inicial de crescimento frequentemente envolve aumento rápido na abundância de células, com crescimento organizado em estruturas microscópicas distintas chamadas de microcolônias (Farah et al., 2026). Durante este estágio, a heterogeneidade genética e fenotípica dentro da população começa a emergir, com diferentes células exibindo padrões diferentes de expressão gênica (Farah et al., 2026).

1.1.3 Maturação Estruturada

Conforme o biofilme continua a se desenvolver, estruturas tridimensionais complexas emergem, frequentemente incluindo canais de água, torres ou estruturas em forma de cogumelo (Farah et al., 2026). Estas estruturas arquitetônicas facilitam o transporte de nutrientes e oxigênio para células no interior do biofilme, permitindo assim sustentação de populações grandes e densas (Farah et al., 2026). Durante este estágio, a produção de componentes de matriz extracelular aumenta dramaticamente, e propriedades de resistência antimicrobiana do biofilme tornam-se pronunciadas (Farah et al., 2026).

1.1.4 Dispersão

Quando as condições ambientais se deterioram—por exemplo, privação de nutrientes, acúmulo de metabólitos tóxicos, ou aumento de competição por recursos—biofilmes maduros sofrem um processo de dispersão coordenado (Farah et al., 2026). Durante este processo, as células bacterianas diferenciam-se novamente em fenótipos planctônicos e são liberadas em massa da estrutura do biofilme (Farah et al., 2026). Estas células dispersas podem então colonizar novas superfícies e iniciar novos ciclos de formação de biofilme, perpetuando assim a infecção (Farah et al., 2026).

1.2 Regulação Molecular da Formação de Biofilme

A transição de fenótipo planctônico para biofilme envolve reprogramação dramática da expressão gênica, frequentemente envolvendo centenas a milhares de genes (Farah et al., 2026). Fatores de transcrição globais como c-di-GMP (di-guanosina monofosfato cíclica) atuam como "chaves mestras" que coordenam expressão de múltiplos genes envolvidos na adesão e produção de matriz (Farah et al., 2026). O aumento nos níveis de c-di-GMP promove expressão de adesinas e operons de biossíntese de polissacarídeos, enquanto simultaneamente suprime genes envolvidos em motilidade e virulência planctônica (Farah et al., 2026).

Quorum sensing também desempenha um papel importante na formação de biofilme (Farah et al., 2026). Conforme as populações bacterianas atingem altas densidades dentro do biofilme, moléculas de sinalização acumulam-se, desencadeando respostas populacionais coordenadas que promovem manutenção e maturação de biofilme (Farah et al., 2026).

2. Composição da Matriz Extracelular

2.1 Polissacarídeos Extracelulares

A matriz extracelular de biofilmes é predominantemente composta de polissacarídeos, frequentemente representando 50-90% da massa seca do biofilme (Farah et al., 2026). Diferentes espécies bacterianas produzem diferentes combinações de polissacarídeos, e a composição específica varia dependendo de condições ambientais (Farah et al., 2026). Exemplos bem caracterizados incluem alginato em *Pseudomonas aeruginosa*, polissacarídeo antígeno capsular (PIA ou PNAG) em *Staphylococcus aureus*, e celulose em organismos como *Salmonella* e *Vibrio* (Farah et al., 2026).

Além de sua função estrutural óbvia em manter a integridade do biofilme, estes polissacarídeos servem múltiplas funções biológicas adicionais (Farah et al., 2026). Por exemplo, o alginato em *P. aeruginosa* é negativamente carregado e pode sequestrar peptídeos antimicrobianos catiônicos, oferecendo assim proteção contra defesas inatas do hospedeiro (Farah et al., 2026). Similarmente, cargas eletrostáticas em polissacarídeos podem impedir a difusão de antibióticos específicos, particularmente aqueles carregados positivamente como aminoglicosídeos (Farah et al., 2026).

2.2 DNA Extracelular (eDNA) e Proteínas Amiloides

Além de polissacarídeos, a matriz do biofilme contém quantidades substanciais de DNA extracelular (eDNA) (Gong et al., 2025). Este eDNA é liberado através de lise celular controlada, frequentemente desencadeada por quorum sensing, e contribui significativamente para a resistência antimicrobiana do biofilme (Gong et al., 2025). O eDNA é carregado negativamente, permite sequestro de peptídeos antimicrobianos catiônicos, e pode impedir difusão de antibióticos de forma similar aos polissacarídeos (Gong et al., 2025).

Recentemente, proteasas bacterianas identificadas como proteínas amiloides foram descobertas serem componentes importantes da matriz de biofilme (Gong et al., 2025). Em *Pseudomonas aeruginosa*, estas incluem fibras Fap (agregação de fibras proteicas) que formam estruturas filamentosas na matriz (Gong et al., 2025). Em *Staphylococcus aureus*, as modulinas solúveis em fenol (PSMs) se agregam em fibrilas amiloides que estruturam a matriz (Gong et al., 2025).

Particularmente notável é a interação sinérgica entre eDNA e proteínas amiloides (Gong et al., 2025). Estudos recentes demonstram que eDNA e amiloides interagem extensivamente, formando complexos entrelaçados que estruturam a matriz de biofilme de forma mais eficaz do que qualquer um destes componentes sozinhos (Gong et al., 2025). Esta matriz eDNA-amiloide compactada oferece proteção particularmente forte contra antibióticos β -lactâmicos e aminoglicosídeos, impedindo sua difusão através da matriz (Gong et al., 2025). Além disso, esta matriz sequestra peptídeos antimicrobianos catiônicos com grande eficácia, oferecendo proteção adicional contra defesas inatas do hospedeiro (Gong et al., 2025).

2.3 Proteínas e Enzimas na Matriz

A matriz do biofilme também contém quantidades significativas de proteínas bacterianas, incluindo enzimas (Farah et al., 2026). Algumas destas proteínas servem funções estruturais, enquanto outras possuem atividade enzimática que modifica os componentes da matriz ou inativa agentes antimicrobianos (Farah et al., 2026). Por exemplo, muitos biofilmes contêm enzimas que degradam polissacarídeos de matriz, permitindo remodelagem dinâmica da matriz conforme o biofilme se desenvolve (Farah et al., 2026).

3. Mecanismos de Resistência Antimicrobiana em Biofilmes

3.1 Barreiras Físico-Químicas

O mecanismo mais óbvio pelo qual a matriz de biofilme confere proteção contra antimicrobianos é através de barreiras físico-químicas (Farah et al., 2026). A matriz densa reduz a taxa de difusão de muitos antibióticos, particularmente aqueles que são grandes ou carregados (Farah et al., 2026). Estudos de difusão de fluorescência mostram que a taxa de difusão de antibióticos como β -lactâmicos é reduzida em até 1000 vezes em biofilmes comparado a soluções livres (Farah et al., 2026). Isto significa que bactérias no interior do biofilme são expostas a concentrações muito menores de antibiótico do que aquelas no exterior, permitindo que resistam a concentrações de antibiótico que de outra forma seriam bactericidas (Farah et al., 2026).

A interação sinérgica entre eDNA e proteínas amiloides particularmente compacta a matriz, maximizando esta proteção (Gong et al., 2025). Conforme demonstrado através de estudos de microscopia eletrônica, a matriz eDNA-amiloide forma estruturas filamentosas entrelaçadas que criam um labirinto denso praticamente impossível de penetrar para moléculas de antibióticos (Gong et al., 2025).

3.2 Heterogeneidade Metabólica e Células Persistentes

Além das barreiras físico-químicas, biofilmes apresentam heterogeneidade metabólica pronunciada (Farah et al., 2026). Células no interior do biofilme experimentam privação de nutrientes e oxigênio, levando a redução do metabolismo e entrada em estado semelhante à dormência (Farah et al., 2026). Estas células de metabolismo lento, chamadas de "células persistentes" ou "persisters", são notoriamente resistentes aos antibióticos (Farah et al., 2026). Muitos antibióticos requerem atividade metabólica ativa para exercer seus efeitos—por exemplo, aminoglicosídeos requerem transportadores ativos para penetrar as células, e muitos β -lactâmicos requerem síntese ativa de parede celular (Farah et al., 2026). Consequentemente, células com metabolismo reduzido frequentemente sobrevivem ao tratamento antimicrobiano que mataria suas contrapartes metabolicamente ativas (Farah et al., 2026).

3.3 Superexpressão de Bombas de Efluxo e Modificação de Alvos

Biofilmes também exibem aumentos significativos na expressão de bombas de

efluxo e modificação de alvos de antibióticos comparado a células planctônicas (Farah et al., 2026). Bombas de efluxo são proteínas de membrana que exportam ativamente antimicrobianos para fora das células, reduzindo assim concentrações intracelulares (Farah et al., 2026). A superexpressão destas bombas em biofilmes pode aumentar em múltiplos dígitos a resistência aos fluoroquinolonas e outros antibióticos (Farah et al., 2026).

Além disso, biofilmes frequentemente exibem modificação de alvos de antibióticos—por exemplo, alterações em proteases de parede celular que reduzem ligação de β -lactâmicos, ou alterações em ribossomos que reduzem ligação de macrólidos (Farah et al., 2026). Estes mecanismos são frequentemente ainda mais pronunciados em biofilmes comparado a células planctônicas, sugerindo que o ambiente do biofilme de alguma forma promove expressão destes genes de resistência (Farah et al., 2026).

3.4 Transferência Horizontal de Genes em Biofilmes

Um dos mecanismos mais importantes pelos quais biofilmes promovem evolução de resistência antimicrobiana é através da facilitação de transferência horizontal de genes (HGT) entre células (Farah et al., 2026). A proximidade física em biofilmes—células estão separadas por apenas nanômetros—cria um ambiente ideal para conjugação bacteriana, transformação natural, e transdução mediada por fago (Farah et al., 2026). Além disso, a matriz do biofilme contém frequentemente quantidades elevadas de eDNA, que pode ser tomado por células competentes através de transformação natural (Farah et al., 2026).

Estudos experimentais demonstram que a frequência de conjugação e transformação em biofilmes é de 100 a 1000 vezes maior do que em culturas planctônicas (Farah et al., 2026). Isto significa que genes de resistência conferindo resistência a múltiplas classes de antibióticos podem rapidamente disseminar-se através da população de biofilme, resultando em evolução acelerada de resistência multidrogas (Farah et al., 2026).

Um contexto particularmente preocupante para evolução de resistência antimicrobiana mediada por biofilmes é o biofilme associado a microplásticos no ambiente aquático. Estudos recentes demonstram que microplásticos funcionam como

substratos ideais para formação de biofilmes multibacterianos que acumulam genes de resistência, servindo como reservatórios móveis de resistência genética (Zhang et al., 2025).

4. Abordagens Terapêuticas Contra Biofilmes

4.1 Estratégias Físicas e Mecânicas

4.1.1 Desbridamento Cirúrgico

Para biofilmes que colonizam feridas ou dispositivos implantados acessíveis cirurgicamente, a remoção física do tecido ou dispositivo infectado permanece uma das estratégias terapêuticas mais eficazes (Farah et al., 2026). O timing é crítico—desbridamento precoce, antes da disseminação sistêmica, oferece os melhores resultados (Farah et al., 2026). No entanto, em muitos casos clínicos, desbridamento repetido é necessário, particularmente em feridas crônicas que frequentemente reacumulam biofilmes em tempos notavelmente curtos (Farah et al., 2026).

4.1.2 Remoção de Dispositivos

Para infecções de dispositivos implantados como cateteres vasculares, tubos de alimentação, ou próteses articulares, a remoção do dispositivo é frequentemente necessária para alcançar erradicação (Farah et al., 2026). Isto está fundamentado em observações clínicas de que antibióticos sozinhos raramente erradicam biofilmes em dispositivos—as bactérias persistem apesar da terapia antimicrobiana adequada (Farah et al., 2026). Porém, a remoção de dispositivos acarreta morbidade significativa para pacientes, incluindo perda de função e necessidade de substituição com novo dispositivo (Farah et al., 2026).

4.1.3 Técnicas de Fluxo

Técnicas baseadas em fluxo—como irrigação com pressão ou sonicação—podem mecanicamente deslocar biofilmes de superfícies (Farah et al., 2026). Estudos mostram que sonicação de dispositivos infectados em banho ultrassônico pode remover uma proporção significativa do biofilme, facilitando subsequentemente a cultura de organismos responsáveis (Farah et al., 2026). No entanto, estas técnicas correm o risco de ressemeadura—isto é, liberação de bactérias de biofilme que podem subsequentemente colonizar outras superfícies (Farah et al., 2026). Portanto, devem ser combinadas com terapia antimicrobiana adicional (Farah et al., 2026).

4.2 Degradação Enzimática de Componentes da Matriz

4.2.1 Degradação de eDNA e Amiloides

Dado o papel crítico de eDNA e proteínas amiloides em estruturação da matriz, estratégias enzimáticas que degradam estes componentes são particularmente promissoras (Gong et al., 2025). Tratamento de biofilmes com DNase I—uma endonuclease que cliva eDNA—reduz a integridade estrutural do biofilme em 100 a 1000 vezes, permitindo penetração aprimorada de antibióticos subsequentes (Gong et al., 2025). Além disso, degradação de eDNA reduz o sequestro de peptídeos antimicrobianos, restaurando a vulnerabilidade do biofilme a defesas inatas do hospedeiro (Gong et al., 2025).

A combinação de DNase I com glutathiona—um agente que interfere com agregação de amiloides—mostra efeitos sinérgicos particularmente pronunciados (Gong et al., 2025). Glutathiona penetra eficientemente na matriz do biofilme, quebra ligações dissulfeto que estabilizam amiloides, e desta forma desestabiliza as estruturas amiloides (Gong et al., 2025). Quando aplicado conjuntamente, DNase I + glutathiona degradam tanto eDNA quanto amiloides, resultando em sensibilização marcadamente aumentada de biofilmes a antibióticos subsequentes (Gong et al., 2025).

4.2.2 Inibição de Exopolissacarídeos (EPS)

Estratégias que inibem a síntese de polissacarídeos de matriz oferecem uma abordagem ortogonal à degradação de matriz pré-existente (Farah et al., 2026). Inibidores de síntese de alginato em *P. aeruginosa*, por exemplo, reduzem significativamente a mucosidade do biofilme e sua resistência aos antimicrobianos (Farah et al., 2026). Uma vantagem da inibição de EPS comparado a terapia com antibióticos é que coloca menor pressão seletiva para evolução de resistência—porque o mecanismo de ação não depende de morte bacteriana, mas de modificação fenotípica (Farah et al., 2026).

4.3 Agentes Antimicrobianos Inovadores

4.3.1 Produtos Naturais com Atividade Anti-Biofilme

Produtos naturais, particularmente de plantas e organismos marinhos, frequentemente exibem atividade contra biofilmes (Farah et al., 2026). Um exemplo bem caracterizado é o ácido betulinico (BA), um triterpeno natural encontrado em casca

de bétula (Guo et al., 2026). BA demonstra atividade particularmente pronunciada contra biofilmes de *Staphylococcus aureus* (Guo et al., 2026).

Dados experimentais com BA mostram que este composto suprime múltiplos aspectos da formação de biofilme de *S. aureus* (Guo et al., 2026). Especificamente, BA reduz adesão inicial de células a superfícies, reduz produção de EPS, reduz produção de eDNA, disrupt biofilmes maduros pré-formados, e aprimora a depuração mediada pelo hospedeiro através de aumento da opsonização e fagocitose (Guo et al., 2026). Notavelmente, a concentração mínima inibitória de biofilme (MBIC) de BA contra *S. aureus* é 32 µg/mL, enquanto a MIC contra células planctônicas é 512 µg/mL—uma diferença de 16 vezes que demonstra que BA é particularmente eficaz contra biofilmes (Guo et al., 2026).

Investigações mecanísticas mostram que BA suprime genes específicos envolvidos em adesão (*clfA*, *clfB*, *fnbpA*, *fnbpB*) e evasão imunológica (*scin*, *chip*, *lukE*, *nuc*) (Guo et al., 2026). Validação *in vivo* em modelo de camundongo de infecção associada a implante mostra que BA aprimora depuração bacteriana e reduz carga de biofilme (Guo et al., 2026).

4.3.2 Peptídeos Antimicrobianos (AMPs)

Peptídeos antimicrobianos (AMPs) são moléculas pequenas de 10-50 aminoácidos que possuem atividade antimicrobiana intrínseca (Farah et al., 2026). Diferentemente de antibióticos convencionais, AMPs frequentemente exibem dupla atividade—são tanto bactericidas quanto imunomoduladoras, estimulando resposta inata do hospedeiro enquanto matam bactérias (Farah et al., 2026). Esta dupla atividade oferece uma vantagem teórica em biofilmes, onde restauração da imunidade local é crítica para sucesso (Farah et al., 2026).

4.4 Inibição de Quorum Sensing

4.4.1 Princípios de Quorum Sensing

Quorum sensing é um sistema de comunicação célula-célula através do qual bactérias coordenam comportamento em população de forma densidade-dependente (Farah et al., 2026). Moleculares de sinalização (chamadas de autoindutor) acumulam-se conforme a densidade populacional aumenta, e quando atingem um limiar crítico, desencadeiam respostas coordenadas de população (Farah et al., 2026). Em muitos

patógenos, quorum sensing é um importante regulador de virulência e formação de biofilme (Farah et al., 2026).

4.4.2 Moléculas Inibidoras de Quorum Sensing

Estratégias que bloqueiam quorum sensing oferecem uma abordagem "não-letal" ao controle de biofilmes—em vez de matar bactérias, simplesmente desabilitam sua capacidade de formar biofilmes e expressar virulência (Farah et al., 2026). Uma vantagem desta abordagem é que coloca menor pressão seletiva para evolução de resistência, porque não há pressão seletiva direta para organismos que escapam à morte (Farah et al., 2026). Em vez disso, seleção favorece mutantes que restauram quorum sensing, o que é um processo evolucionário mais lento (Farah et al., 2026).

4.5 Sistemas de Entrega Avançados

4.5.1 Nanopartículas Antimicrobianas

Nanopartículas (NPs) de 1-100 nm oferecem múltiplas vantagens para entrega de agentes antimicrobianos (Farah et al., 2026). Sua pequena dimensão permite penetração através de matrizes de biofilme que bloqueiam moléculas maiores (Farah et al., 2026). Além disso, NPs podem ser funcionalizadas com múltiplas agentes terapêuticos—por exemplo, uma única NP pode carregar tanto antibióticos quanto degradadores de matriz, proporcionando assim entrega localizada coordenada (Farah et al., 2026). NPs também podem ser programadas para liberar seus carregamentos de forma controlada quando exposto a pistas ambientais específicas (por exemplo, pH baixo no pus de ferida infectada), desta forma maximizando efeito local enquanto minimizando exposição sistêmica (Farah et al., 2026).

Estudos mostram que nanopartículas carregadas com DNase I e antibióticos reduzem significativamente a carga de biofilme em modelos de ferida crônica e implante infectado (Farah et al., 2026). Além disso, nanopartículas revestidas com derivados de quitosana parecem evitar desenvolvimento de resistência, potencialmente porque sua atividade antimicrobiana é através de múltiplos mecanismos simultâneos (Farah et al., 2026).

4.5.2 Desafios Clínicos Persistentes

Apesar dos avanços significativos em compreensão de mecanismos de ação de nanopartículas, aplicação clínica permanece desafiadora (Farah et al., 2026). Questões

de segurança (potencial toxicidade do nanopartículas), manufatura (escalabilidade, consistência), regulatória (aprovação para uso clínico), e custo continuam a impedir tradução clínica (Farah et al., 2026). Lacuna significativa existe entre eficácia em modelos pré-clínicos e desempenho clínico real (Farah et al., 2026).

5. Biofilmes Específicos por Patógeno

Embora os princípios gerais de formação de biofilme, resistência antimicrobiana e abordagens terapêuticas descritos nas seções anteriores se apliquem a muitos patógenos bacterianos, diferentes espécies exibem características únicas em seus fenótipos de biofilme que refletem suas estratégias de sobrevivência evolutivamente adaptadas (Farah et al., 2026). A composição específica da matriz, a expressão de genes de virulência, a capacidade de forma biofilme em diferentes ambientes e a susceptibilidade relativa a diferentes estratégias terapêuticas variam consideravelmente entre espécies (Farah et al., 2026). Compreender estas diferenças é crítico para desenvolver terapias específicas de patógeno e para prever a evolução da resistência em infecções monomicrobianas ou polimicrobianas (Farah et al., 2026).

Nesta seção, focamos em três dos mais clinicamente relevantes e bem estudados patógenos formadores de biofilme: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* e organismos relacionados. Estes três representam uma diversidade de desafios clínicos, ambientes ecológicos preferidos e mecanismos de virulência (Farah et al., 2026).

5.1 *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa é um bacilo gram-negativo oportunista que é notório por sua capacidade de formar biofilmes em múltiplos ambientes clínicos, incluindo cateteres urinários, dispositivos respiratórios, feridas crônicas e, particularmente, vias aéreas pulmonares de pacientes com fibrose cística (Farah et al., 2026). É responsável por infecções crônicas que frequentemente definem a morbidade e mortalidade em pacientes com fibrose cística (Farah et al., 2026).

5.1.1 Características de Biofilmes de *P. aeruginosa*

Os biofilmes de *P. aeruginosa* são notáveis pela sua complexidade estrutural e por produzirem polissacarídeos extracelulares altamente mucóides (Farah et al., 2026). Duas classes principais de polissacarídeos são produzidas: Psl (polissacarídeo liso) e Pel (pelágico), sendo a produção de cada uma regulada por diferentes caminhos genéticos

(Farah et al., 2026). Ambos os polissacarídeos servem para estruturar o biofilme e facilitar a adesão celular (Farah et al., 2026).

Em ambientes como vias aéreas pulmonares, *P. aeruginosa* frequentemente sofre mutações que aumentam a mucosidade através de perda de função de genes reguladores negativos, resultando em fenótipos mucóides altamente viscosos (Farah et al., 2026). Estas variantes mucóides aumentadas são frequentemente associadas com formação de biofilme mais robusta e foram demonstradas serem dominantes em infecções crônicas de fibrose cística (Farah et al., 2026).

5.1.2 Papel de eDNA e Amiloides em Biofilmes de *P. aeruginosa*

Conforme discutido na Seção 2, a interação sinérgica entre eDNA e proteínas amiloides (especificamente fibras Fap—agregação de fibras proteicas) é particularmente bem caracterizada em *P. aeruginosa* (Gong et al., 2025). Em biofilmes de *P. aeruginosa*, o eDNA liberado através de lise controlada por quorum sensing contribui significativamente para a arquitetura estruturada do biofilme, ajudando a formar as estruturas características em forma de cogumelo (Gong et al., 2025).

As fibras Fap amiloides de *P. aeruginosa* interagem extensivamente com eDNA para formar uma matriz densamente compactada que impede a difusão de antibióticos como aminoglicosídeos e β -lactâmicos (Gong et al., 2025). Esta matriz eDNA-Fap sinérgica também sequestra peptídeos antimicrobianos catiônicos, oferecendo proteção adicional contra defesas inatas do hospedeiro (Gong et al., 2025).

5.1.3 Relevância Clínica e Resistência em *P. aeruginosa*

P. aeruginosa é um patógeno particularmente preocupante em infecções associadas a biofilmes porque frequentemente adquire resistência a múltiplas classes de antibióticos durante a infecção crônica (Farah et al., 2026). A frequência elevada de transferência horizontal de genes em biofilmes, conforme descrito na Seção 3, contribui significativamente para esta evolução acelerada de resistência (Farah et al., 2026).

Além disso, *P. aeruginosa* produz numerosos fatores de virulência, incluindo exotoxinas e enzimas degradadoras de protease, que contribuem para a inflamação tecidual e destruição pulmonar progressiva em pacientes com fibrose cística (Farah et al., 2026). A inibição de quorum sensing em *P. aeruginosa*, conforme descrito na Seção 4, representa uma estratégia terapêutica particularmente promissora porque muitos

destes fatores de virulência são regulados por quorum sensing (Farah et al., 2026).

5.2 Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus é um cocco gram-positivo que é onipresente em ambientes clínicos e comunitários, sendo responsável por uma ampla gama de infecções, desde infecções de pele e tecido mole até infecções de corrente sanguínea potencialmente fatais (Farah et al., 2026). Diferentemente de *P. aeruginosa*, que é frequentemente um patógeno nosocomial, *S. aureus* também é um componente comum da microbiota de pele humana normal (Farah et al., 2026).

5.2.1 Formação de Biofilme em *S. aureus*

S. aureus forma biofilmes particularmente robustos em superfícies de dispositivos médicos, incluindo cateteres vasculares centrais, implantes ortopédicos e válvulas cardíacas protéticas (Farah et al., 2026). A formação de biofilme é frequentemente mediada por proteínas adesinas, incluindo as moléculas de adesão intercelular *icaADBC* que sintetizam o polissacarídeo antígeno capsular/polissacarídeo intercelular (PIA/PNAG) (Farah et al., 2026).

Uma característica distintiva dos biofilmes de *S. aureus* é a incorporação substantiva de DNA extracelular (eDNA) e agregação de proteínas amiloides, notavelmente as modulinas solúveis em fenol (PSMs) (Guo et al., 2026). Conforme discutido na Seção 2, os PSMs de *S. aureus* se agregam em fibrilas amiloides que não apenas estruturam o biofilme mas também sequestram peptídeos antimicrobianos hospedeiros, oferecendo proteção adicional (Gong et al., 2025).

5.2.2 Relevância Clínica de Biofilmes de *S. aureus*

Infecções de *S. aureus* associadas a biofilmes em dispositivos médicos representam um desafio clínico significativo (Guo et al., 2026). Mais de 65% das infecções clínicas bacterianas estão associadas a biofilmes, sendo que biofilmes de *S. aureus* são particularmente comuns em infecções relacionadas a dispositivos médicos (Guo et al., 2026). Por exemplo, em infecções associadas a implantes, bactérias podem ser continuamente liberadas de biofilmes na superfície do implante, levando a infecções persistentes que podem resultar em choque séptico em casos severos (Guo et al., 2026).

O ácido betulínico (BA), conforme descrito na Seção 4, mostrou atividade particularmente promissora contra biofilmes de *S. aureus*, suprimindo adesão,

reduzindo EPS e eDNA, disruptando biofilmes maduros e aprimorando a depuração mediada pelo hospedeiro (Guo et al., 2026). Este exemplo ilustra como compreender os mecanismos específicos de biofilme de *S. aureus* pode informar o desenvolvimento de agentes terapêuticos direcionados (Guo et al., 2026).

5.2.3 Meticilin-Resistente *S. aureus* (MRSA) em Biofilmes

Um desafio particular é a emergência de cepas meticilin-resistentes de *S. aureus* (MRSA), que frequentemente exibem fenótipos robustos de biofilme (Farah et al., 2026). MRSA frequentemente retém a capacidade de formar biofilmes e, simultaneamente, carrega genes de resistência que conferem resistência a múltiplas classes de antibióticos (Farah et al., 2026). A combinação de capacidade de formação de biofilme + resistência genética adquirida torna MRSA particularmente difícil de tratar, particularmente em infecções de dispositivos médicos (Farah et al., 2026).

6. Desafios Clínicos, Perspectivas Futuras e Conclusão

6.1 Desafios de Diagnóstico e Detecção

6.1.1 Detecção Clínica e Limitações

Apesar do reconhecimento profundo dentro da comunidade médica e de pesquisa sobre a importância clínica dos biofilmes—evidenciado pelo fato de que sociedades profissionais de doenças infecciosas publicam diretrizes de especialistas regularmente sobre seu manejo—ainda não existe um padrão clínico universal para diagnosticar infecções relacionadas a biofilmes (Farah et al., 2026). Na prática clínica cotidiana, a detecção de biofilmes permanece um desafio formidável (Farah et al., 2026).

Muitas infecções associadas a biofilmes progridem silenciosamente por períodos estendidos, apenas se tornando aparentes quando há envolvimento de corrente sanguínea ou complicações sistêmicas que forçam a busca de cuidados médicos (Farah et al., 2026). Quando biofilmes colonizam dispositivos implantados, como válvulas cardíacas ou próteses articulares, frequentemente são identificáveis apenas após remoção cirúrgica do dispositivo (Farah et al., 2026). E mesmo quando o dispositivo é removido, isolar células microbianas viáveis da densa matriz do biofilme pode ser tecnicamente desafiador (Farah et al., 2026).

Adicionalmente, o diagnóstico diferencial entre infecção verdadeira e

colonização assintomática é frequentemente incerto, particularmente em biofilmes que crescem lentamente e induzem respostas inflamatórias mínimas ou crônicas baixas (Farah et al., 2026). Isto complica o julgamento clínico sobre quando iniciar terapia antimicrobiana (Farah et al., 2026).

6.1.2 Métodos de Laboratório

Para superar estas barreiras diagnósticas, um amplo arranjo de métodos de laboratório foi desenvolvido (Farah et al., 2026). Métodos de cultivo em placas de Petri tradicionais frequentemente falham em detectar bactérias em biofilmes porque as condições *in vitro* não replicam completamente os ambientes *in vivo* onde biofilmes se desenvolvem (Farah et al., 2026). Técnicas de microscopia, incluindo microscopia eletrônica de varredura (MEV) e microscopia confocal, podem visualizar biofilmes e sua arquitetura tridimensional, mas estas técnicas são laboriosas, caras e não facilmente disponíveis na maioria dos laboratórios clínicos (Farah et al., 2026).

Marcadores moleculares, como detecção de eDNA extracelular ou produtos de degradação de polissacarídeos, estão sendo investigados como possíveis biomarcadores de infecção por biofilme (Farah et al., 2026). No entanto, estes marcadores ainda carecem de validação clínica suficiente e sensibilidade/especificidade otimizadas para uso diagnóstico de rotina (Farah et al., 2026).

6.2 Modelos Pré-Clínicos de Pesquisa de Biofilmes

Para superar os desafios inerentes ao estudo de biofilmes em ambientes clínicos e para permitir screening sistemático de possíveis agentes terapêuticos, um amplo arranjo de modelos de pesquisa foi desenvolvido (Farah et al., 2026).

6.2.1 Modelos *in Vitro*

Os modelos *in vitro* mais comuns são sistemas estáticos, como ensaios em placas de microtitulação ou o Dispositivo de Biofilme de Calgary (CBD), que permitem que pesquisadores cultivem biofilmes de isolados clínicos em condições controladas e testem sistematicamente a atividade de agentes antimicrobianos (Farah et al., 2026). Embora estes sistemas sejam simplificados em comparação ao ambiente *in vivo*, eles oferecem vantagens significativas de reprodutibilidade, custo-efetividade e capacidade de processar múltiplas amostras simultaneamente (Farah et al., 2026).

Modelos dinâmicos, como câmaras de fluxo contínuo ou dispositivos de Robbins

modificados, simulam melhor as condições *in vivo* ao incorporar fluxo de nutrientes e estresse de cisalhamento (Farah et al., 2026). Estes sistemas geram biofilmes que mais proximamente se assemelham àqueles formados *in vivo* em termos de estrutura e resistência antimicrobiana (Farah et al., 2026). Avanços recentes resultaram em desenvolvimento de plataformas baseadas em microfluídica que miniaturizem sistemas dinâmicos de cultivo de biofilmes, permitindo maior controle espacial e temporal de condições ambientais (Farah et al., 2026).

6.2.2 Modelos Animais

Modelos animais permanecem indispensáveis para validar descobertas de laboratório, elucidar a contribuição de fatores do hospedeiro à dinâmica de infecção e testar eficácia terapêutica em sistemas vivos (Farah et al., 2026). Uma ampla variedade de espécies e procedimentos experimental foram utilizados para estudar biofilmes, complicando a comparação direta entre estudos, mas certos modelos específicos de doença se tornaram bem estabelecidos (Farah et al., 2026).

Por exemplo, modelos de ferida crônica em roedores (ratos ou camundongos) utilizam feridas produzidas cirurgicamente que são inoculadas com bactérias formadoras de biofilme (Farah et al., 2026). Estas feridas frequentemente desenvolvem biofilmes persistentes que definem a capacidade de cicatrização, permitindo assim que pesquisadores testem como diferentes terapias afetam tanto a erradicação de biofilme quanto a cicatrização de feridas subsequente (Farah et al., 2026).

Modelos de infecção pulmonar crônica, frequentemente utilizando *Pseudomonas aeruginosa* em camundongos com sensibilidade aumentada ou em ferrets, recapitulam aspectos da doença pulmonar crônica vista em fibrose cística, permitindo estudos de progressão de doença e resposta terapêutica (Farah et al., 2026).

Modelos de implante infectado, nos quais um dispositivo (como um tubo de silicone ou aço inoxidável) é implantado cirurgicamente, colonizado com bactérias formadoras de biofilme e depois recuperado após tratamento para avaliação de carga bacteriana, oferece sistema para testar especificamente terapias contra biofilmes associados a dispositivos (Farah et al., 2026).

6.3 Desenvolvimento Futuro de Terapias Contra Biofilmes

O futuro do tratamento de infecções por biofilmes dependerá de inovações em

múltiplas frentes, integrando insights moleculares emergentes em estratégias clínicas práticas (Farah et al., 2026).

6.3.1 Terapias Combinadas e Abordagens Sinérgicas

Uma tendência importante é o desenvolvimento de terapias combinadas que atacam biofilmes em múltiplos níveis simultâneos (Farah et al., 2026). Por exemplo, combinar degradação enzimática de componentes da matriz (como DNase I) com inibição de quorum sensing e antibióticos convencionais poderia potencialmente superar os mecanismos de resistência que permitem que biofilmes resistam a qualquer agente único (Farah et al., 2026). Tais abordagens "multi-alvo" refletem uma compreensão de que a resistência de biofilmes é multifatorial e, portanto, requer contramedidas multifatoriais (Farah et al., 2026).

Pesquisa contínua integrando compreensão molecular em estratégias clínicas é essencial para superar a ameaça em evolução da resistência antimicrobiana (Nwobodo et al., 2024). Iniciativas globais enfatizam vigilância genômica para detectar genes de resistência emergentes e elementos móveis, facilitando assim intervenções direcionadas (Nwobodo et al., 2024).

6.3.2 Agentes Terapêuticos Inovadores

Abordagens terapêuticas originais estão ganhando impulso (Nwobodo et al., 2024). Estas incluem inibidores de caminhos de resistência específicos (por exemplo, inibidores de resposta SOS que permitem que bactérias acumulem mutações menos facilmente), imuno-antibióticos que disruptam redes metabólicas bacterianas enquanto estimulam defesas do hospedeiro, e agentes que neutralizam biofilmes para aprimorar penetração de antibióticos (Nwobodo et al., 2024).

Além disso, sistemas baseados em fago—incluindo bacteriófagos líticos puros, endolisinas fágicas e enzimas derivadas de fago—representam uma fronteira promissora (Farah et al., 2026). Porque bacteriófagos e seus produtos evoluíram especificamente para degradar componentes bacterianos e de biofilme, eles oferecem especificidade biológica que moléculas químicas convencionais frequentemente não possuem (Farah et al., 2026). Além disso, com desenvolvimento adequado de processos, o risco de resistência aos bacteriófagos é potencialmente menor do que para antibióticos convencionais, embora este permaneça um tópico de debate ativo (Farah et al., 2026).

6.3.3 Integração de Hospedeiro e Microbiota

Uma perspectiva emergente reconhece que o sucesso terapêutico não depende apenas de matar bactérias, mas de restaurar o equilíbrio entre hospedeiro e microbiota (Farah et al., 2026). Estratégias que combinam terapias antimicrobianas direcionadas com intervenções que modulam a resposta inflamatória do hospedeiro, estimulam cicatrização de feridas ou reestabelecem microbiota comensais protetoras estão sendo investigadas (Farah et al., 2026).

Reconhecimento de que biofilmes frequentemente formam em ambientes perturbados ou feridos, onde as defesas locais do hospedeiro e microbiota comensais foram prejudicadas, sugere que restaurar a homeostase local pode ser tão importante quanto erradicação bacteriana (Farah et al., 2026).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os biofilmes bacterianos representam um desafio persistente e em evolução na medicina clínica moderna, mediados por múltiplos mecanismos cooperativos que conferem resistência notável aos antimicrobianos e defesas do hospedeiro (Gong et al., 2025). A compreensão da interação sinérgica entre DNA extracelular (eDNA) e proteínas amiloides bacterianas, destacada neste artigo, proporciona insights mecanísticos cruciais que têm implicações diretas para o desenvolvimento de novas terapias (Gong et al., 2025).

Conforme descrito ao longo deste artigo, biofilmes emergem através de um ciclo de vida bem caracterizado envolvendo adesão inicial, produção de matriz, maturação estruturada, dispersão e ressemeadura (Farah et al., 2026). Durante cada etapa, mecanismos de resistência distintos operam para proteger a comunidade microbiana de estresses ambientais e farmacológicos (Farah et al., 2026). Estes mecanismos incluem barreiras físico-químicas mediadas pela matriz, heterogeneidade metabólica com formação de células persistentes, superexpressão de bombas de efluxo e modificação de alvos, e facilitação de transferência horizontal de genes (Farah et al., 2026).

As estratégias terapêuticas emergentes para combater biofilmes divergem fundamentalmente de terapias convencionais baseadas em antibióticos, reconhecendo que erradicação bem-sucedida requer abordagens multifacetadas que combinam remoção física, disrupção estrutural de matrizes, agentes antimicrobianos inovadores,

inibição de quorum sensing, sistemas avançados de entrega e integração com respostas imunológicas do hospedeiro (Farah et al., 2026).

Diferentes patógenos exibem características únicas de biofilme refletindo suas estratégias evolutivas de sobrevivência (Farah et al., 2026). *Pseudomonas aeruginosa*, um gram-negativo que forma biofilmes crônicos em vias aéreas de pacientes com fibrose cística, demonstra notável plasticidade fenotípica e evolução rápida de resistência (Farah et al., 2026). *Staphylococcus aureus*, um gram-positivo onipresente em ambientes clínicos, forma biofilmes particularmente robustos em dispositivos médicos implantados, representando uma ameaça significativa em infecções associadas a implantes (Guo et al., 2026).

Apesar do progresso substancial na compreensão molecular de biofilmes, desafios clínicos significativos permanecem (Farah et al., 2026). Diagnóstico de infecções por biofilme permanece um desafio, com nenhum padrão clínico universal atualmente disponível (Farah et al., 2026). Modelos pré-clínicos, tanto *in vitro* quanto *in vivo*, continuam a ser refinados para melhor recapitular a complexidade de biofilmes *in vivo* e permitir triagem sistemática de agentes terapêuticos (Farah et al., 2026).

O futuro do manejo de infecções por biofilmes dependerá de avanços contínuos em múltiplas áreas: desenvolvimento de novos agentes terapêuticos com múltiplos mecanismos de ação, sistemas avançados de entrega que penetrem eficientemente matrizes de biofilme, diagnóstico melhorado para detecção precoce, modelos pré-clínicos aprimorados que predizem eficácia clínica, e integração holística de terapias antimicrobianas com estratégias que modulam as respostas do hospedeiro (Farah et al., 2026).

Particularmente promissor é o reconhecimento emergente de que interações sinérgicas entre componentes da matriz—como a cooperação entre eDNA e proteínas amiloides—oferecem novos alvos terapêuticos (Gong et al., 2025). Estratégias terapêuticas futuras que disruptam especificamente estas interações sinérgicas, simultaneamente atacando eDNA através de DNase e impedindo agregação de amiloides através de inibidores específicos, podem ofertar uma avenida particularmente promissora para sensibilizar biofilmes aos antimicrobianos convencionais e reduzir a evolução de resistência a longo prazo (Gong et al., 2025).

Além disso, reconhecimento de que biofilmes funcionam como comunidades microbianas que coordenam comportamentos coletivos sugere que futuras terapias podem ser mais bem sucedidas ao desarticular estas redes de comunicação e coordenação, por exemplo através de inibição de quorum sensing, do que ao tentar simplesmente matar mais bactérias com antibióticos mais potentes (Farah et al., 2026).

Em conclusão, os biofilmes bacterianos representam um exemplo paradigmático de como patógenos evoluem mecanismos sofisticados de resistência que transcendem simples alterações genéticas, incorporando em vez disso estratégias fenotípicas e comunitárias que emergem da proximidade física e cooperação entre células (Farah et al., 2026). Compreender os princípios fundamentais da biologia de biofilmes—sua formação, mecanismos de resistência e ciclos de vida—é essencial não apenas para desenvolver novas terapias, mas também para apreciar os desafios inerentes ao tratamento de infecções bacterianas crônicas (Farah et al., 2026). O futuro do cuidado clínico de pacientes com infecções por biofilmes dependerá de traduzir este conhecimento molecular em intervenções práticas e clinicamente viáveis que reconheçam a complexidade inerente destas comunidades microbianas e, ao mesmo tempo, ofereçam esperança de cura para pacientes sofrendo sob infecções persistentes (Farah et al., 2026).

REFERÊNCIAS

Farah, H., Kadhim-Abosaoda, M., Mohaisen-Mousa, H., Jyothi, S. R., Nayak, P. P., Janney, J. B., Singh, G., Chauhan, A. S., & Mishra, M. K. (2026). Nanomedicine strategies against biofilm-associated infections: Advances, challenges, and translational barriers. *MicrobiologyOpen*, 15(1), e70210.

Gong, W., Cheng, X., Villena, J., & Kitazawa, H. (2025). eDNA-Amyloid synergistic interactions in bacterial biofilms: A hidden driver of antimicrobial resistance. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(24), 12075.

Guo, D., Tao, Y., Sun, L., Liu, X., Gao, Y., Jiang, P., Gao, H., Wang, B., & Wang, L. (2026). Betulinic acid eradicates implant-associated infections by disrupting the *S. aureus* biofilm matrix and potentiating host immune clearance. *Microbial Biotechnology*, 19(1), e70293.

Nwobodo, D. C., Ugwu, M. C., Anie, C. O., Ejiofor, O. S., Nwankwo, E. A., & Nwamaka, O. J. (2024). Antibiotic resistance: The challenges and some emerging strategies for tackling a global menace. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 36(9), e24655.

Zhang, X., Dong, Z., Zhang, S., Ma, J., & Liu, S. (2025). Microplastic biofilm as hotspots of antibiotic resistance genes and potential pathogens. *npj Biofilms and Microbiomes*, 2025