



Desafios e alternativas promissoras na luta contra a resistência antimicrobiana

Challenges and promising alternatives in the fight against antimicrobial resistance

Desafíos y alternativas prometedoras en la lucha contra la resistencia antimicrobiana

Pamella Fukuda de Castilho¹, Rubia Fabiana Porsch¹, Diana Liz Jimenez Rolão¹, Fabiana Gomes da Silva Dantas¹, Kelly Mari Pires de Oliveira¹.

RESUMO

Objetivo: Abordar o desafio global em saúde pública e as alternativas que estão sendo desenvolvidas no combate a resistência antimicrobiana. **Revisão bibliográfica:** A crescente resistência antimicrobiana é um desafio global em saúde pública que está associada a um alto número de mortes anuais e ameaça superar o câncer como a principal causa de mortalidade até 2050. Ainda, o desenvolvimento de novos antimicrobianos enfrenta obstáculos significativos incluindo o alto custo, incerteza de mercado e falta de interesse da indústria farmacêutica. Buscando atenuar esse cenário, novas alternativas antimicrobianas estão sendo desenvolvidas e demonstram resultados promissores. A terapia fágica utiliza bacteriófagos para infectar bactérias, os peptídeos antimicrobianos são moléculas de aminoácidos com ação direta ou imunomoduladora, e os compostos organometálicos são redes de coordenação de metais e ligantes orgânicos com propriedades antimicrobianas. **Considerações finais:** Cada uma das alternativas descritas no apresenta vantagens e desafios, mas todas oferecem esperança no desenvolvimento de novos antimicrobianos eficazes. A resistência antimicrobiana representa uma ameaça à saúde pública global e exige a busca por soluções inovadoras para garantir o sucesso contínuo da medicina moderna.

Palavras-chave: Resistência antimicrobiana, terapia fágica, peptídeos antimicrobianos, compostos organometálicos.

ABSTRACT

Objective: Approach the global public health challenge and the alternatives that are being developed to combat antimicrobial resistance. **Bibliographic review:** Increasing antimicrobial resistance is a global public health challenge that is associated with a high number of annual deaths and threatens to overtake cancer as the leading cause of mortality by 2050. Still, the development of new antimicrobials faces significant obstacles including the high cost, market uncertainty and lack of interest from the pharmaceutical industry. Searching to attenuate this scenario, new antimicrobial alternatives are being developed and demonstrate promising results. Phage therapy uses bacteriophages to infect bacteria, antimicrobial peptides are amino acid molecules with direct or immunomodulatory action, and organometallic compounds are coordination networks of metals and organic ligands with antimicrobial properties. **Final considerations:** Each of the alternatives described in presents advantages and challenges, but they all offer hope in the development of new effective antimicrobials. Antimicrobial resistance represents a threat to global public health and requires the search for innovative solutions to ensure the continued success of modern medicine.

Keywords: Antimicrobial resistance, Phage therapy, Antimicrobial peptides, Organometallic compounds.

¹ Universidade Federal da Grande Dourados, Dourados – MS.

RESUMEN

Objetivo: Abordar el desafío global en salud pública y alternativas que estamos desarrolladas no combatir la resistencia antimicrobiana. **Revisión bibliográfica:** Una creciente resistencia antimicrobiana es un desafío global en salud pública que está asociada a un alto número de muertes anuales y quiere superar el cáncer como principal causa de mortalidad hasta 2050. Sin embargo, el desarrollo de nuevos antimicrobianos enfrenta obstáculos significativos, incluido el alto costo, incerteza de mercado e falta de interés de la industria farmacéutica. Buscando atenuar este escenario, nuevas alternativas antimicrobianas están sendo desarrolladas y demostrando resultados promisoros. La terapia fágica utiliza bacteriófagos para infectar bacterias, los péptidos antimicrobianos, así como moléculas de aminoácidos con acción directa o inmunomoduladora, y los compuestos organometálicos con redes de coordinación de metales y ligantes orgánicos con propiedades antimicrobianas. **Consideraciones finales:** Cada una de las alternativas descritas no presentan ventajas y desafíos, pero todas ofrecen esperanza en el desarrollo de nuevos antimicrobianos eficaces. La resistencia antimicrobiana representa una amenaza de salud pública global y exige la búsqueda de soluciones innovadoras para garantizar el éxito continuo de la medicina moderna.

Palabras clave: Resistencia antimicrobiana, Terapia con fagos, Péptidos antimicrobianos, Compuestos organometálicos.

INTRODUÇÃO

A resistência antimicrobiana (RAM) surge como um desafio global cada vez mais premente em saúde pública. Estima-se que a RAM está associada com 700 mil mortes por ano e com progressão de mortalidade maior que o câncer até o ano de 2050. Este problema não é apenas uma consequência direta do uso indiscriminado de antimicrobianos, mas também da evolução genética que ocorreu ao longo de décadas (BERNARDINI A, et al., 2019). Ainda, sabe-se que determinados microrganismos resistentes e/ou os seus genes de resistência são capazes transferir-se entre animais e humanos, logo, é promovido a abordagem de saúde única "One Health" que reconhece que a saúde dos seres humanos, animais e ecossistemas são interligadas, envolvendo a aplicação de uma abordagem coordenada, colaborativa, multidisciplinar e intersetorial.

No entanto, a busca por soluções para a RAM encontra obstáculos significativos. O processo de desenvolvimento de novos antimicrobianos é longo, dispendioso e frequentemente resulta em medicamentos que não são viáveis clinicamente, devido à sua toxicidade ou falta de eficácia. Nesse contexto, a indústria farmacêutica, diante de incertezas de mercado e baixos retornos financeiros, optou por redirecionar seus investimentos em pesquisa para outras áreas terapêuticas (WASEEM T, et al., 2020). O relatório "Global Use of Medicines 2023" da IQVIA Institute, destaca que o maior impulsionador dos gastos com medicamentos nos últimos anos e nos próximos cinco anos continua sendo a vacinação global contra a COVID-19, devido à sua impactante crise de saúde pública. E é por isso, que a indústria farmacêutica tem estrategicamente direcionado seus investimentos para outras áreas, relegando o desenvolvimento de produtos para tratamento de doenças infecciosas, incluindo antimicrobianos, para uma posição inferior na lista de prioridades.

Apesar da falta de investimento dessas indústrias farmacêuticas que eram uma das maiores responsáveis pelo apoio financeiro, pesquisadores de instituições públicas, privadas, de grande ou pequeno porte têm reunido forças para impulsionar o desenvolvimento de alternativas antimicrobianas e os resultados são promissores. Dentre essas alternativas, temos a terapia fágica que se utiliza de bacteriófagos que são vírus que infectam bactérias, os péptidos antimicrobianos que são moléculas constituídas de aminoácidos com mecanismo de ação direta e/ou imunomoduladora e os metalofármacos que são complexos metálicos combinados com ligantes bioativos. Essas abordagens apresentam características únicas e, embora enfrentem desafios próprios, oferecem esperança no desenvolvimento de novos antimicrobianos eficazes. Considerando o exposto, a presente revisão tem como objetivo abordar aspectos da resistência antimicrobiana e demonstrar as estratégias que estão sendo exploradas para o desenvolvimento de novas terapêuticas.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Resistência as drogas antimicrobianas (RAM)

A resistência dos microrganismos envolve bases moleculares e pode se expressar de forma intrínseca ou adquirida. Na resistência intrínseca, o mecanismo de resistência é natural do microrganismo, relacionado com seu fenótipo, gênero e espécie (MELANDER R, et al., 2022). Como exemplo temos os bacilos Gram-negativos que são intrinsecamente resistentes a penicilina, eritromicina, clindamicina e vancomicina. Isso ocorre devido a permeabilidade limitada da membrana externa que é uma característica inerente dessa classe de microrganismo. Logo, microrganismos resistentes são resultados de uma evolução genética que ocorreu antes mesmo do desenvolvimento dos antimicrobianos e o surgimento da resistência não está exclusivamente associado ao uso indiscriminado dessas drogas, como comumente é atribuído.

Em relação a resistência adquirida, ela ocorre quando um microrganismo que era inicialmente sensível desenvolve resistência ao antimicrobiano. É consequência de mutações gênicas cromossômica ou aquisição de elementos genéticos móveis através da transferência horizontal de genes (HGT). Os genes de resistência a antibióticos são usualmente carregados em plasmídeos, transposons ou integrons que atuam como vetores transferindo essas informações e permitindo a troca do material genético. Dentro deste grupo, o uso excessivo e indiscriminado dos antibióticos é o maior contribuinte, envolvendo aplicações na agropecuária, agricultura, aquicultura, vendas em países sem regulamentação, compras on-line, entre outros (VENTOLA CL, 2015).

Além disso, evidências demonstram que determinados genes de resistência de microrganismos são capazes de serem transferidos entre animais e humanos, superando aspectos ecológicos e geográficos. Considerando o contexto, a Organização Mundial da Saúde (OMS), a Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura (FAO) e a Organização Mundial da Saúde Animal (OIE) aderiram forças para promover a colaboração intersetorial para avaliar, controlar e prevenir a propagação da RAM em populações humanas, animais e no meio ambiente na política chamada “*One Health*” (GUARDABASSI L, et al., 2020). Logo, a corrida contra a resistência aos antimicrobianos tornou-se multifacetada, compreendendo aspectos multissetorial e transdisciplinar, que visam além de impedir o aumento da resistência e regulamentar a distribuição dos antimicrobianos, encorajar o desenvolvimento de novas drogas.

Dificuldade do desenvolvimento de agentes antimicrobianos

Todas as principais classes de antimicrobianos foram descobertas durante a denominada “Era ouro” entre as décadas de 1940 e 1970. Embora o desenvolvimento científico e tecnológico tenha sido eminente em diversos campos da saúde, infelizmente o mesmo não pode ser dito quanto ao desenvolvimento de antimicrobianos. Diante do exposto, algumas questões devem ser consideradas. Primeiro, houve sim descoberta de novos antimicrobianos, mas estes acabaram inutilizados por não apresentarem aplicação clínica ou por serem altamente tóxicos. Além disso, alguns achados foram ilusórios pois ao aprofundar as pesquisas encontrava-se alguma substância que já tinha sido revelada (MOHR KI, 2016).

Segundo, o desenvolvimento de novos antimicrobianos é um processo complexo, moroso e de um custo altamente elevado. De acordo com a OMS a descoberta de um novo antibiótico passa por aproximadamente 3 fases de pesquisa, podendo levar mais de 10 anos e custar aproximadamente 8 milhões de dólares. Além desses processos econômicos e regulatórios, a aceitação da nova droga pelos pacientes e prescrição pelos médicos envolve inseguranças, o que reflete na comercialização. Assim, as indústrias farmacêuticas, uma das maiores responsáveis pelo apoio financeiro, foram abandonando progressivamente a pesquisa devido à falta de retorno sobre o investimento e incerteza do mercado (WASEEM T, et al., 2020).

O consumo global de medicamentos atingiu um ponto de estagnação em 2022, após um período de crescimento acentuado devido à pandemia (2020-2021). O uso per capita desses produtos varia de acordo com o Produto Interno Bruto (PIB) dos países, sendo geralmente mais elevado em nações de renda mais alta em comparação com aquelas de renda mais baixa. Além disso, a escolha da classe terapêutica dos medicamentos consumidos está diretamente relacionada às doenças prevalentes em determinadas regiões e à estrutura dos sistemas de saúde locais. Essas informações desempenham um papel crucial na alocação

de recursos pela indústria farmacêutica para o desenvolvimento de novos produtos (IQVIA, 2023). De acordo com o relatório "Global Use of Medicines 2023" do IQVIA Institute, os investimentos globais no desenvolvimento de novos medicamentos continuam sendo impulsionados pela busca constante de inovação, enquanto são mitigados pelos desafios das perdas de exclusividade e pela concorrência dos genéricos e biossimilares.

A maior parcela desses investimentos até 2026 está direcionada para a área da oncologia, com um gasto estimado de aproximadamente 377 bilhões de dólares. Por outro lado, embora os produtos antimicrobianos desempenhem um papel crucial na saúde pública, eles ocupam apenas a sétima posição no ranking das categorias de investimento (doenças infecciosas), com uma previsão de investimento em torno de 74 bilhões de dólares. Nos anos de 2010 a 2021 a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou apenas 18 novos antibióticos que, entretanto, não apresentam novas classes ou mecanismos de ação assim como a maioria dos medicamentos atuais no pipeline de desenvolvimento clínico. Além disso, esses candidatos não possuem atividade frente os patógenos de prioridade crítica, como *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacter* spp (WHO et al. 2019). Dessa forma, a realidade do desenvolvimento de antimicrobianos é insuficiente, especialmente considerando a crise de resistência.

Tal crise de resistência, desencadeou o cenário que atualmente representa um problema de saúde pública mundial acometendo milhares de pessoas e com projeção de 10 milhões de mortes anuais em 2050. Considerando o exposto, o desenvolvimento de novos antimicrobianos visando atenuar essa conjuntura tem sido objetivo de pesquisadores, instituições públicas e privadas, de grande ou pequeno porte (TROTTER AL, et al., 2019). O aumento da resistência coloca em risco procedimentos que atualmente são relativamente simples e salvam vidas, como transplantes de órgãos, cesarianas, quimioterapia, cirurgias em geral, os quais podem expor as pessoas a bactérias mortais.

Diferentes estratégias para descoberta de antimicrobianos

Bacteriófagos - Terapia fágica

Também chamados de "fagos", os bacteriófagos foram evidenciados há pouco mais de um século. Descritos pela primeira vez como manchas "vítreas e transparentes" o primeiro cientista a observá-los foi o médico Frederick Twort. Porém, somente após dois anos o microbiologista Felix d'Herelle constatou que se tratavam de vírus que infectava bactérias e os nomeou como "bacteriófagos". Logo após a sua descoberta, estudos visando a aplicação de bacteriófagos no cenário clínico foram realizados, no entanto, dificuldades e resultados insuficientes associados com a culminância dos antibióticos na época, declinaram com a aplicação da terapia fágica (TWORT FW, 1915; D'HERELLE F, 1917).

Com o advento das bactérias multirresistentes, os estudos com a terapia fágica retornaram como fonte alternativa aos antibióticos e têm demonstrado resultados promissores. Os fagos se tornaram uma ferramenta para o desenvolvimento na biologia molecular básica e possui aplicabilidade em diversas áreas. Algumas características contribuem para o notório potencial na terapêutica antimicrobiana, como a capacidade dos bacteriófagos apresentarem especificidade, infectando somente uma espécie ou cepa bacteriana e por afetar minimamente as bactérias comensais humanas e suas células (GUPTA M, et al., 2022).

Há dois tipos de bacteriófagos, os de ciclo lisogênico e os de ciclo lítico. O último, devido seus mecanismos, é o mais atraente contra as superbactérias. A infecção de um bacteriófago lítico na célula hospedeira inicia-se pela ligação da partícula fágica a receptores específicos na superfície da respectiva célula, acompanhado pela distribuição dos ácidos nucleicos do fago na célula infectada. Já no interior da célula, o fago a controla, detém seus componentes celulares e inativa seus mecanismos de defesa (OFIR G e SOREK R, 2018).

Na literatura, pesquisas *in vitro* e pré-clínicas demonstram sucesso da terapia fágica frente bactérias multirresistentes como *Staphylococcus aureus* (WEN H, et al., 2023). Ainda, estudos demonstram que o efeito da terapia pode ser ainda mais eficaz quando administrado um coquetel combinando mais de um bacteriófago, o que amplia o espectro e evita o desenvolvimento de resistência (ALEXYUK P, et al., 2022).

Ademais, abordagens antimicrobianas duplas de fagos e antibióticos, são potencialmente consideradas, promovendo a morte bacteriana, eficiência frente biofilmes e menor incidência de resistência (MALIK S, et al., 2021). O potencial que a terapia fágica já demonstrou nas pesquisas realizadas, associado as demais vantagens, encorajam os estudos com os bacteriófagos na busca por alternativas antimicrobianas, porém, como em qualquer outra abordagem antimicrobiana há limitações.

A seleção do bacteriófago, bem como do coquetel, exige um conhecimento profundo das cepas bacterianas que causam a doença, alguns bacteriófagos podem conter endotoxinas, codificar fatores de virulência ou transduzir genes indesejados (KAKASIS A e PANITSA G, 2019). Ainda há muito a ser descoberto sobre as interações entre fagos, bactérias e hospedeiros humanos, contudo, a terapia fágica demonstra ser um grande potencial nas estratégias para antimicrobianos.

Peptídeos antimicrobianos

Dentro do espaço ambiental, os organismos vivos tem a necessidade de competir pela sua sobrevivência e um dos meios de conseguir fazê-lo é através dos “peptídeos antimicrobianos” ou também PAM's. Estes são produzidos por todos os organismos vivos: unicelulares, insetos, invertebrados, plantas, mamíferos e humanos como parte da sua primeira linha de defesa, logo, essas moléculas e seus mimetizadores, chamados de peptídeos antimicrobianos sintéticos ou PAMS's tornaram-se uma nova classe de agentes antimicrobianos promissores (YAO L, et al., 2023). Estruturalmente diferenciam-se dos antibióticos pois são constituídos de aminoácidos (12 a 100aa), carregados positivamente (carga líquida de +2 a +9) e anfífilos (HANCOCK REW e LEHRER R, 1998).

Os peptídeos antimicrobianos não possuem um sítio específico de atuação ou um modo de ação comum, fornecendo basicamente dois mecanismos diferentes: os de ação direta e os imunomoduladores. Os que atuam diretamente sobre os patógenos microbianos, têm ação rápida e potente, amplo espectro de atividade e já foram descritos na literatura frente bactérias, leveduras e vírus (GOVINDARAJAN DK e KANDASWAMY K, 2023).

No caso das bactérias, esse mecanismo envolve uma afinidade eletrostática no qual as moléculas aniônicas dos lipopolissacarídeos (Gram-negativa) e ácido lipoteicóico (Gram-positiva) são atraídas pelos resíduos catiônicos dos peptídeos. No interior da bactéria, os PAM's interagem com os lipídeos carregados negativamente na membrana citoplasmática, deslocando os cátions divalentes que os estabilizam e promovendo a perturbação da membrana ou se inserindo na bicamada, devido sua composição anfipática e afinando, alterando a curvatura ou rompendo a barreira de permeabilidade da bicamada (YAO L, et al., 2023).

Ainda, alguns PAM's com mecanismo direto, ao invés de causar danos a membrana, atuam de forma intracelular, translocando-se livremente através da mesma e interagindo com alvos intracelulares e ocasionando a inibição da síntese proteica, do DNA, RNA, atividade enzimática, síntese da parede celular e dobramento de proteínas (DASSANAYAKE RP, et al., 2021).

No segundo mecanismo, os PAM's atuam regulando os principais imunomoduladores do sistema imunológico inato: estimula ou suprime citocinas pró ou anti-inflamatórias (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 e IL-12), afetam a produção de mediadores inflamatórios (óxido nítrico, PGE2, iNOS, COX-2, ICAM-1, VCAM-1 e MCP-1), proliferação de linfócitos, atividades de células natural killer (NK), síntese de anticorpos e atividade fagocítica de macrófagos (DONG M, et al., 2021). Uma das vantagens que os PAM's oferecem em relação as drogas atualmente utilizadas e que os tornam substitutos atraentes é que eles atuam em regiões evolutivamente conservadas no microrganismo, por exemplo, a membrana.

Para os microrganismos alterarem a composição ou estrutura de sua membrana envolve-se um processo que requer altos gastos energéticos e coloca em perigo a própria vida celular. Logo, prolonga-se e dificulta o rearranjo no desenvolvimento da resistência (LIU R, et al., 2020). A terapia combinada de PAM's e antibióticos também tem demonstrado ser uma estratégia com alto potencial, apresentando resultados para infecções de grande interesse clínicos como bactérias resistentes e fungos (DENARDI LB, et al., 2021; DUAN H, et al. 2021).

Alguns peptídeos antimicrobianos, entretanto, podem apresentar características desfavoráveis como toxicidade em células eucarióticas, baixa biodisponibilidade oral, permeabilidade limitada e meia-vida curta. Todavia, ferramentas computacionais juntamente com a possibilidade de projetar PAM's em níveis laboratoriais permite flexibilidade na estrutura química para se ajustar às propriedades desejáveis, como atividade melhorada, citotoxicidade reduzida, proteólise e melhoria na atividade biológica (LIANG Y, et al., 2020).

Organometálicos

De acordo com a IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) os compostos organometálicos ou *metal-organic frameworks* (MOFs) são uma rede de coordenação com ligantes orgânicos contendo potenciais vazios. Tridimensionais, bidimensionais ou formado por somente uma estrutura, os MOFs podem ser compostos por nós formados por unidades inorgânicas denominadas PBU (Primary Building Unit) ou aglomerados de cátions metálicos SBU (Secondary Built Unit) conectados a ligantes polidentados orgânicos (MALLAKPOUR S, et al., 2022).

Praticamente todos os cátions metálicos na tabela periódica, têm sido usados como nós/clusters de metal para construir MOFs. Podendo ser classificados em: monovalentes (Ag⁺ e Cu⁺, etc.), divalente (Zn²⁺, Cu²⁺, Co²⁺, Ni²⁺, Cd²⁺, Mg²⁺, Mn²⁺, e Fe²⁺, etc.), trivalente (Al³⁺, Fe³⁺, Ni³⁺, Ga³⁺, Sc³⁺, Cr³⁺ e La³⁺, etc.) e íons metálicos tetravalentes (Zr⁴⁺, Ti⁴⁺ e Hf⁴⁺). O ligante orgânico é outro bloco de construção necessário de uma estrutura MOF. O⁻ (fosfonatos, carboxilatos, sulfonatos) ou N-doadores (tirazinas, piridinas, imidazóis) são algumas das classes de ligantes usadas com mais frequência (DENG X, et al., 2022).

Trabalhos com polímeros de coordenação cristalinos tinham sido descritos na literatura desde a década de 1950, no entanto pouco foi investigado somente décadas depois o termo “metal-organic framework” foi introduzido por Yaghi OM e Li H (1995) e com seu potencial evidenciado, foram cada vez mais explorados. MOFs apresentam propriedades vantajosas como volume do poro, baixa densidade, alta área de superfície e flexibilidade, características que viabilizaram sua aplicação em diversas áreas (ZHAO X, et al., 2021).

MOFs têm sido aplicados como agentes antimicrobianos e transportadores terapêuticos. A maior vantagem das estruturas organometálicas é sua natureza modular, de forma que propriedades e funções podem ser alcançadas combinando e alterando arranjos nos blocos de construção. Esta funcionalização associada a alta porosidade e a capacidade de adsorver e hospedar compostos biologicamente ativos têm agregado com sucesso os MOFs na área medicinal (MALLAKPOUR S, et al., 2022).

Ainda, MOFs antimicrobianos podem ser desenvolvidos para exibir atividade específica contra determinado grupo ou microrganismo. Por exemplo, bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, embora estruturalmente diferentes, possuem parede celular com carga negativa, dessa forma, MOFs que visam atividade antibacteriana devem estar carregados positivamente. As forças eletrostáticas são responsáveis pela fixação dos MOFs que se acumulam na parede bacteriana e perfuram a membrana ou adentram no espaço intracelular (ZHANG X, et al., 2022).

O mecanismo antimicrobiano relatado com mais frequência dos MOFs é a capacidade de reservar íons metálicos e liberá-los gradualmente. A liberação é decorrente da biodegradação das estruturas, proporcionando um efeito antimicrobiano estável e prolongado. Assim, MOFs com íons metálicos que possuem propriedades antimicrobianas conhecidas como prata, cobre, cobalto e zinco podem ser sintetizados considerando a sua toxicidade e possíveis efeitos sinérgicos e complementares (CHU H, et al., 2020).

MOFs com ligantes biologicamente ativos também são desenvolvidos para aplicações antimicrobianas e são nomeados Bio-MOFs. O ligante bioativo ao ser incorporado na estrutura dos MOFs tem as atividades melhoradas. O ácido nalidíxico empregado para tratar infecções no trato urinário anteriormente esquecido por apresentar baixa solubilidade teve sua atividade antimicrobiana potencializada quando coordenado a centros metálicos (ANDRÉ V, et al., 2019). MOFs combinando ácido zeláico e K⁺, Na⁺ ou Mg²⁺ exibiram atividade antibacteriana, boa estabilidade e solubilidade maior que o próprio ácido (QUARESMA S, et al., 2019).

Além disso, MOFs podem ser empregados como carreadores para substâncias ativas, como vancomicina (GHAFAR I, et al., 2019). A estrutura porosa promove uma alta capacidade de armazenamento e alguns problemas apresentados na entrega de fármacos como baixa permeabilidade, acúmulo fora do alvo e baixa estabilidade são superados. Uma estrutura metal-macrociclo capaz de incorporar até três moléculas diferentes foi relatada por Tashiro S, et al. (2014) o que promoveu ainda mais a sua usabilidade e designabilidade.

O efeito antimicrobiano que os MOFs apresentam nos mecanismos citados anteriormente está associado a danos físicos nas células. Exceto os microrganismos que possuem resistência intrínseca, os que desenvolvem resistência antimicrobiana o fazem a nível de alterações genéticas, considerando este fato, torna-se menor o desenvolvimento de resistência a MOFs pelos microrganismos, tornando-os promissores antimicrobianos (LI R, et al., 2021).

Outra vantagem dos MOFs é a aceitabilidade de modificações pós-sintéticas, de forma que quando o composto sintetizado não apresenta resultados satisfatórios em sua primeira projeção, é possível estudá-lo e traçar uma rota adequada para uma nova projeção e melhor desempenho. Os tratamentos pós-sintéticos incluem a troca do metal, a troca do ligante e/ou *guest replacement*. A modificação pós-sintética do IRMOF-3 desenvolvida por Abdelhameed RM, et al. (2019) resultou em 4 derivados que apresentaram atividades antimicrobianas melhoradas para Gram-positivas e Gram-negativas.

Quanto a citotoxicidade, fator limitante para materiais que são desenvolvidos para aplicações biomédicas, estudo recentes desenvolvidos com nanopartículas de MOFs obtiveram resultados animadores, pois os consideraram com baixa citotoxicidade. Centros metálicos, cátions e ligantes metálicos não tóxicos devem ser os considerados para desenvolver os MOFs. Embora a reprodutibilidade dos resultados *in vitro* possam ser diferentes nos estudos *in vivo*, MOFs também apresentaram baixa toxicidade em estudos de toxicidade aguda e/ou subaguda (RAJU P, et al., 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A resistência antimicrobiana é multifacetada e não se limita apenas ao uso indiscriminado de antimicrobianos, mas também envolve a evolução genética de microrganismos. A colaboração intersetorial, através da abordagem *One Health* é essencial para conter a RAM, reconhecendo a interconexão entre humanos, animais e meio ambiente. Além disso, o desafio enfrentado no desenvolvimento de novos antimicrobianos, incluindo os obstáculos de tempo, custo e regulamentações, levaram a diminuição dos investimentos da maior financiadora de pesquisas, a indústria farmacêutica. Apesar disso, pesquisadores de instituições têm trabalhado em alternativas promissoras, como a terapia fágica, os peptídeos antimicrobianos e os compostos organometálicos. Diversas pesquisas realizadas com estas alternativas antimicrobianas podem ser encontradas na literatura e embora haja limitações, os resultados apresentados são encorajadores. Essas abordagens alternativas oferecem expectativa para o desenvolvimento de novas terapêuticas frente a RAM. A crise de resistência aos antimicrobianos afeta procedimentos médicos essenciais e é uma ameaça crescente à saúde pública global, a busca por recursos eficazes é fundamental para garantir o sucesso contínuo da medicina moderna.

AGRADECIMENTOS E FINANCIAMENTO

Os autores agradecem a Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD), Fundação de Apoio ao Desenvolvimento do Ensino, Ciência e Tecnologia do Estado de Mato Grosso do Sul, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro.

REFERÊNCIAS

1. ABDELHAMEED RM, et al. IRMOF-3 Biological Activity Enhancement by Post-Synthetic Modification. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2019; 2019(9): 1243-1249.

2. ALEXIYUK P, et al. Isolation and characterization of lytic bacteriophages active against clinical strains of *E. coli* and development of a phage antimicrobial cocktail. *Viruses*, 2022; 14(11): 2381.
3. ANDRÉ V, et al. Mg-and Mn-MOFs boost the antibiotic activity of nalidixic acid. *ACS Applied Bio Materials*, 2019; 2(6): 2347-2354.
4. CHU HY, et al. Two silver-based coordination polymers constructed from organic carboxylate acids and 4,4'-bipyridine-like bidentate ligands: Synthesis, structure, and antimicrobial performances. *Polyhedron*, 2020; 188: 114684.
5. D'HERELLE F. An invisible microbe that is antagonistic to the dysentery bacillus. *CR Acad Sci*, 1917; 165: 373-375.
6. DASSANAYAKE RP, et al. Bovine NK-lysin-derived peptides have bactericidal effects against *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis. *Vet Res*, 2021; 52(1): 1-8.
7. DENARDI LB, et al. Activity of MSI-78, h-Lf1-11 and cecropin B antimicrobial peptides alone and in combination with voriconazole and amphotericin B against clinical isolates of *Fusarium solani*. *J Med Mycol*, 2021; 31(2): 101119.
8. DENG X, et al. Conductive MOFs based on Thiol-functionalized Linkers: Challenges, Opportunities, and Recent Advances. *Coord Chem Rev*, 2022; 450: 214235.
9. DONG M, et al. BING, a novel antimicrobial peptide isolated from Japanese medaka plasma, targets bacterial envelope stress response by suppressing *cpxR* expression. *Sci Rep*, 2021; 11(1): 12219.
10. DUAN H, et al. Synergistic effect and antibiofilm activity of an antimicrobial peptide with traditional antibiotics against multi-drug resistant bacteria. *Microb Pathog*, 2021; 105056.
11. GHAFAR I, et al. Synthesis of chitosan coated metal organic frameworks (MOFs) for increasing vancomycin bactericidal potentials against resistant *S. aureus* strain. *Mater Sci Eng C*, 2019; 105: 110111.
12. GOVINDARAJAN DK e KANDASWAMY K. Antimicrobial peptides: A small molecule for sustainable healthcare applications. *Med Microecol*, 2023; 18: 100090.
13. GUARDABASSI L, et al. One health: A multifaceted concept combining diverse approaches to prevent and control antimicrobial resistance. *Clin Microbiol Infect*, 2020; 26(12): 1604-1605.
14. GUPTA M, et al. Bacteriophages: An Alternative to Combat Antibiotic Resistance? *J Drugs Dermatology (JDD)*, 2022; 21(12): 1311-1315.
15. HANCOCK REW e LEHRER R. Cationic peptides: a new source of antibiotics. *Trends Biotechnol*, 1998; 16(2): 82-88.
16. KAKASIS A e PANITSA G. Bacteriophage therapy as an alternative treatment for human infections. A comprehensive review. *Int J Antimicrob Agents*, 2019; 53(1): 16-21.
17. IQVIA Institute. Global Use of Medicines 2023. Disponível em: <https://iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/the-global-use-of-medicines-2023>. Acessado em: 20 de setembro de 2023.
18. LI R, et al. Metal–Organic–Framework–Based Materials for Antimicrobial Applications. *ACS Nano*, 2021; 15(3): 3808-3848.
19. LIANG Y, et al. Role and modulation of the secondary structure of antimicrobial peptides to improve selectivity. *Biomaterials Sci*, 2020; 8(24): 6858-6866.
20. LIU Y, et al. The revitalization of antimicrobial peptides in the resistance era. *Pharma Res*, 2020; 105276.
21. MALIK S, et al. Bacteriophage cocktail and phage antibiotic synergism as promising alternatives to conventional antibiotics for the control of multi-drug-resistant uropathogenic *Escherichia coli*. *Virus Res*, 2021; 302: 198496.
22. MALLAKPOUR S, et al. Application of MOF materials as drug delivery systems for cancer therapy and dermal treatment. *Coord Chem Rev*, 2022; 451: 214262.
23. MELANDER RJ, et al. Overcoming intrinsic resistance in gram-negative bacteria using small molecule adjuvants. *Bioorg Med Chem Lett*, 2022; 129113.
24. MOHR KI. History of antibiotics research. In: *How to Overcome the Antibiotic Crisis*, 2016. p. 237-272.
25. NIMBALKAR MN e BHAT BR. Adsorção simultânea de azul de meteno e metais pesados de água usando Zr-MOF com grupo carboxílico livre. *J Environ Chem Eng*, 2021; 9(5): 106216.
26. OFIR G e SOREK R. Contemporary phage biology: from classic models to new insights. *Cell*, 2018; 172(6): 1260-1270.

27. QUARESMA S, et al. Novel antibacterial azelaic acid BioMOFs. *Cryst Gro & Des*, 2019; 20(1): 370-382.
28. RAJU P, et al. In vitro assessment of antimicrobial, antibiofilm and larvicidal activities of bioactive nickel metal organic framework. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2020; 56: 101560.
29. TASHIRO S, et al. Simultaneous arrangement of up to three different molecules on the pore surface of a metal–macrocycle framework: cooperation and competition. *Angew Chem Int Ed*, 2014; 53(32): 8310-8315.
30. TROTTER AJ, et al. Tecnologias recentes e emergentes para o diagnóstico rápido de infecções e resistência antimicrobiana. *Opinião Atual em Microbiologia*, 2019; 51: 39-45.
31. TWORT FW. An investigation on the nature of ultra-microscopic viruses. *Acta Kravsi*, 1961.
32. VENTOLA CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *Pharm Therapeutics*, 2015; 40(4): 277.
33. WASEEM T, et al. New approaches to antimicrobial discovery: Current development and future prospects. In: *New and Future Developments in Microbial Biotechnology and Bioengineering*. Elsevier, 2020. p. 67-77.
34. WEN H, et al. Effective Treatment of A Broad-host-range Lytic Phage SapYZU15 in Eliminating *Staphylococcus aureus* From Subcutaneous Infection. *Microbiol Res*, 2023; 127484.
35. WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. 2019 Antibacterial agents in clinical development: an analysis of the antibacterial clinical development pipeline, 2019.
36. YAGHI OM e LI H. Hydrothermal synthesis of a metal-organic framework containing large rectangular channels. *J Am Chem Soc*, 1995; 117(41): 10401-10402.
37. YAO L, et al. Development and challenges of antimicrobial peptide delivery strategies in bacterial therapy: A review. *Int J Biol Macromol*, 2023; 126819.
38. ZHAO X, et al. The application of MOFs-based materials for antibacterials adsorption. *Coord Chem Rev*, 2021; 440: 213970.
39. ZHANG X, et al. MOFs and MOF-Derived Materials for Antibacterial Application. *J Funct Biomater*, 2022; 13(4): 215.