

PRINCIPAIS MECANISMOS DE RESISTÊNCIA BACTERIANA RELACIONADOS AO USO INDISCRIMINADO DE ANTIBIÓTICOS

Lucas Forato Faria¹; Lorena Berlofa Franco de Godoi¹; Luís Henrique Romano¹.

¹Centro Universitário Amparense UNIFIA.

RESUMO

As bactérias são microrganismos que fazem parte de forma integral de nossas vidas. Algumas estão presentes naturalmente no nosso organismo e formam o que chamamos de microbiota. As infecções por esses patógenos podem causar quadros graves que, quando não controlados, podem levar a morte. O tratamento dessas infecções é realizado por meio do uso de antimicrobianos, que estão se tornando cada vez menos eficazes em decorrência do desenvolvimento e aumento dos mecanismos de resistência bacteriana. Isso ocorre quando o fármaco não é capaz de inibir nem combater o desenvolvimento do patógeno. A resistência bacteriana é uma preocupação global que continua crescendo e preocupa a medicina e está associada a diversos mecanismos de resistência, como exemplo a superexpressão da bomba efluxo, a alteração do sitio alvo do antimicrobiano, a produção de enzimas que degradam os antibióticos e a alteração na permeabilidade da membrana. Diante dos mecanismos de resistência já citados, estratégias para superar a resistência bacteriana devem ser aprimoradas, desenvolvidas e utilizadas. Destaca-se o uso de estratégias como a utilização de bacteriófagos designados como vírus que possuem a capacidade de infectar bactérias e lisar células contaminadas, a utilização de sistema de nanopartículas e a utilização de compostos inibidores da enzima β -lactamase, a qual possui a capacidade de catalisar o anel β -lactâmico e desativá-lo.

PALAVRA-CHAVE: “Antimicrobianos”, “bactérias”, “resistência bacteriana”.

INTRODUÇÃO

Em 1928, o médico escocês Alexander Fleming descobriu a penicilina. Este achado foi um marco que contribuiu imensamente no controle de infecções e doenças bacterianas, como por exemplo, as doenças hospitalares. No entanto, os efeitos e mecanismos de ação da penicilina só foram compreendidos posteriormente (GARCIA; COMARELLA, 2021).

O termo antibiótico foi utilizado em 1942 por Waksman, anteriormente as substâncias eram chamadas de “antibiose”. Foram considerados pertencentes a essa classe, substâncias de origem dos próprios microrganismos como as bactérias, fungos entre outros. Na atualidade os antibióticos são classificados como compostos sintéticos, quando produzidos de forma exclusiva em laboratório ou naturais, quando obtidos de organismos vivos (MORAES; ARAÚJO; BRAGA, 2016).

Os exemplos de mecanismos de ação de fármacos discutidos no presente trabalho possuem os seguintes mecanismos farmacodinâmicos:

- Inibição da síntese de parede celular: Antibióticos com esse mecanismo de ação atuam ao nível da síntese do peptido-glicano, impedindo sua síntese. Os β -lactâmicos, como a penicilina e as cefalosporinas são exemplos de antibióticos deste mecanismo (DA COSTA; SILVA JUNIOR, 2017).

- Inibição da síntese de ácidos nucleicos: Fármacos com esse mecanismo podem interromper a replicação da informação genética e interferir na transcrição do DNA. São letais para as células, pois atacam a informação genética no organismo e são utilizados somente em casos extremos ou como agentes antitumorais devido a sua baixa seletividade (MORAES; ARAÚJO; BRAGA, 2016).

- Inibição da síntese proteica: fármacos como tetraciclina e cloranfenicol, inibem ou alteram o processo de síntese de proteínas, se ligando a uma das duas subunidades formadoras do ribossomo, impossibilitando assim a síntese de enzimas fundamentais ao metabolismo e impedindo também o crescimento bacteriano (DA COSTA; SILVA JUNIOR, 2017).

A preferência na escolha de antibióticos dá-se pela sua eficiência acerca de sua ação microbiológica, a qual é estudada *in vitro* e corresponde à capacidade bactericida ou bacteriostática do antimicrobiano (MOREIRA, 2004).

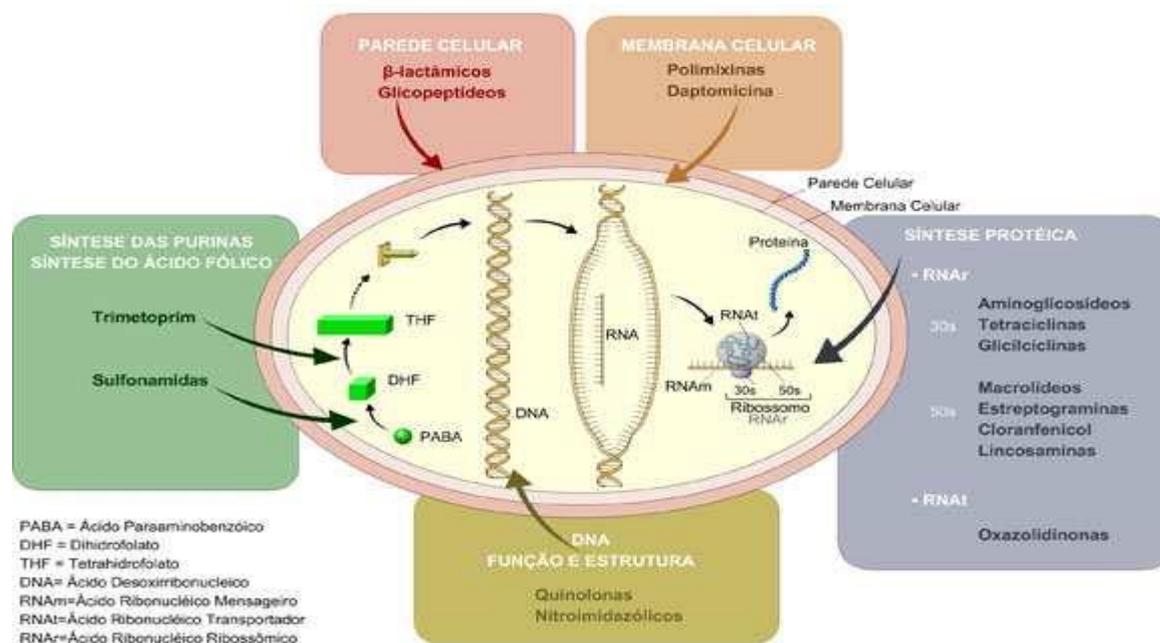
As culturas para identificação do agente etiológico e o antibiograma, são métodos imprescindíveis para a escolha do antibiótico. São complementados pela coloração do método de Gram de secreções e fluidos, o qual pode sugerir qual o patógeno causador da infecção pelo fato de distinguir Cocos e Bacilos, Gram positivos ou negativos e desta maneira possibilitar o uso empírico do antimicrobiano (SILVA, 2012).

DESENVOLVIMENTO

A resistência antibiótica dá-se quando uma bactéria obtém genes que concedem a interferência no mecanismo de ação do antibiótico por mutação espontânea de DNA ou por transformação e transferência de plasmídeos (DA SILVA OLIVEIRA *et al.*, 2009).

Os fármacos antibacterianos podem ser divididos em grupos (Figura 1), com alguns dos principais exemplos os fármacos inibidores de enzimas específicas da integridade e da síntese do DNA, os fármacos que têm como foco os processos de transcrição e tradução que intercedem a síntese de RNA e proteínas e inibem os processos bacterianos e o grupo responsável por inibir fases específicas na síntese da parede celular das bactérias (SILVA DUARTE *et al.*, 2019).

FIGURA 1: Esquema representativo dos diversos mecanismos de ação dos diversos antibióticos.



Fonte: (ANVISA, 2007)

Pelo fato de os antibióticos terem diferentes mecanismos de ação, as bactérias, por sua vez, também produzem diferentes mecanismos de resistência. Usualmente, a resistência das bactérias aos antibióticos é devido a:

- Mudanças na permeabilidade da membrana celular, o que evitará que os antibióticos entrem nas células ou farão com que os antibióticos sejam bombeados para fora das células (efluxo ativo);
- Ganho da capacidade de degradar ou inativar antibióticos;
- Há uma mutação que altera o alvo do antibiótico, deixando o novo alvo não afetado (LIMA; BENJAMIM; DOS SANTOS, 2017).

O mecanismo de resistência enzimática ocorre devido à inativação de drogas produzidas por bactérias que degradam ou inativam os antibióticos, envolvendo três reações enzimáticas, como hidrólise, transferência de um grupo químico ou processo de oxirredução (DA COSTA; SILVA JUNIOR, 2017).

As principais enzimas que possuem a capacidade de realizar a degradação de antibióticos são as denominadas β-lactamases. Um dos mais eficazes mecanismos de resistência bacteriana é a produção de β-lactamase, um catalisador do anel β-lactâmico, que é hidrolisado para inativar o agente antibacteriano e impossibilitar que ele aja contra as enzimas responsáveis pela síntese da parede celular bacteriana (BERTONCHELI; HORNER, 2008).

Staphylococcus sp são um exemplo de bactérias que desenvolveram resistência aos antibióticos β -lactâmicos adquirindo a capacidade de produzir β -lactamase, enzima responsável por hidrolisar antibióticos e passando a ter a nova proteína de ligação à Penicilina (DA SILVA OLIVEIRA *et al.*, 2009).

Para que o fármaco possa atuar contra um microrganismo, é fundamental que ocorra a interação entre fármaco/receptor. Frequentemente, a alteração do receptor para a ação do antibiótico ocorre por mutação cromossômica, onde uma alteração química do receptor impede uma perfeita ligação entre ambos (PEREIRA, 2013).

Grande parte dos antibióticos liga-se precisamente a um ou mais alvos na célula bacteriana. Mudanças estruturais no alvo do antibiótico podem impedir uma ligação eficaz fazendo com que a droga não reconheça o alvo da célula bacteriana (DURAND, 2016).

Estes mecanismos de modificação do sítio alvo podem resultar a partir de dois processos: O primeiro provoca uma alteração decorrente de uma mutação do local em que o antibiótico se liga, ocasionando uma redução de afinidade. O segundo mecanismo, por sua vez, provoca a produção de uma proteína que se une ao local em que o antibiótico atua (FARIA, 2014).

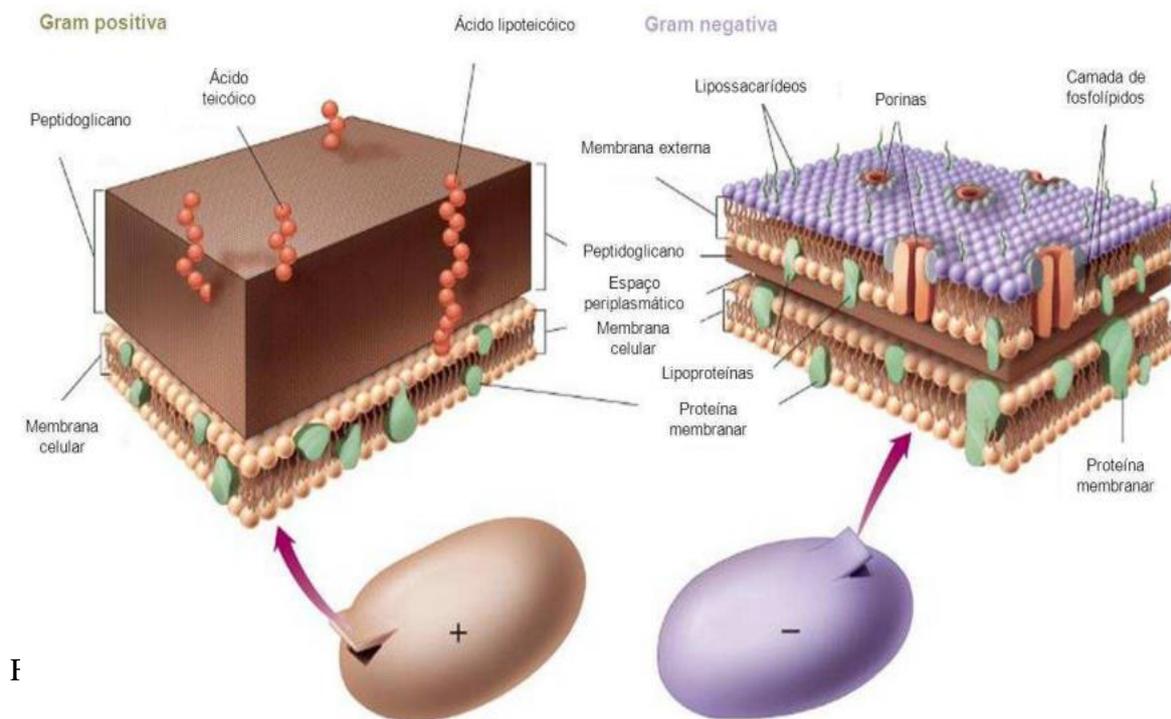
A permeabilidade da membrana celular é importante para que os antibióticos obtenham o efeito esperado, seja ele bactericida (morte bacteriana) ou bacteriostático (inibidor do crescimento bacteriano).

Os fármacos têm a capacidade de adentrar a membrana celular por meio de três maneiras diferentes: através da difusão da bicamada fosfolipídica, por difusão pelas porinas ou por *self promoted uptake* (BAPTISTA, 2013).

Diferentemente das bactérias Gram-positivas, as bactérias Gram-negativas possuem naturalmente uma resistência intrínseca (menor permeabilidade), devido sua parede celular apresentar uma membrana externa composta por fosfolipídeos, lipoproteínas, proteínas e lipopolissacarídeos (LPS), além da camada de peptidoglicanos, como ilustrado na Figura 2 (MACHADO *et al.*, 2019).

As bombas de efluxo estão presentes em quase todas as espécies bacterianas e são identificadas em bactérias Gram-negativas e em Gram-positivas, entretanto, a resistência gerada por efluxo em bactérias Gram-negativas é um problema mais complexo. Isto ocorre devido à existência de uma membrana externa que dificulta a entrada na célula do antimicrobiano, como citado anteriormente (SILVA, 2017).

FIGURA 2: Parede celular das bactérias Gram positiva e Gram negativa.



Fonte: (Baptista, 2013).

Bombas de efluxo são proteínas de membrana, cuja ação consiste em transportar o antibiótico para o meio extracelular para preservar concentrações intracelulares em níveis baixos, fazendo assim com que a droga não alcance a concentração ideal para destruição do microrganismo (DA COSTA; SILVA JUNIOR, 2017).

A superexpressão dessas bombas age juntamente com a baixa permeabilidade da membrana externa, isto significa que, a droga ao ser expelida para fora da célula, ao tentar retornar para dentro da mesma, enfrenta a baixa permeabilidade da membrana externa (LIMA, 2018).

De acordo com a energia utilizada no transporte molecular, os sistemas de efluxo podem ser divididos em duas categorias, as quais são classificadas como transportadores primários mediante a hidrólise de ATP, ou por meio dos gradientes eletroquímicos causados pelo movimento de prótons através da membrana, também conhecidos como PMF (*proton motive force*), os quais são chamados de transportadores secundários e permite que as moléculas sejam transportadas através da membrana, mas ao custo do transporte de reversão do próton (ANTUNES, 2018).

A resistência natural está presente nos microrganismos há muitos anos. Determinados microrganismos sempre tiveram resistência a alguns medicamentos antimicrobianos ou adquiriram através da transmissão de material genético (MARIA, 2019).

Existem três principais tipos de mecanismos para que ocorra uma resistência natural:

- Impermeabilidade a drogas, impossibilitando-as de alcançar o alvo da ação, como acontece com bacilos gram-negativos em relação à penicilina G, devido a membrana externa à parede celular.
- Ausência de receptor para o antibiótico, como ocorre em espécies de *Mycoplasma sp.* e *Ureaplasma sp.* que resistem naturalmente a β -lactâmicos por não possuírem parede celular.
- Produção de enzimas que degradam o antibiótico, como as β -lactamases produzidas pela *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.* e *Serratia sp.* que possuem resistência intrínseca à ampicilina (MACHADO *et al.*, 2019).

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Devido à problemática acerca do uso indiscriminado de antimicrobianos, estratégias para combater a resistência bacteriana devem ser estudadas e posteriormente utilizadas, tais como a implantação de sistemas de uso racional de antibióticos e de controle de infecções, com base em boas práticas de higiene. Aliado a isso, encontra-se a necessidade de novos antimicrobianos e aprimoramento dos já existentes.

Algumas estratégias vêm sendo estudadas e utilizadas pela comunidade científica, alguns exemplos consistem na utilização de bacteriófagos, nanopartículas e inibidores da produção de β -lactamase.

Bacteriófagos, ou fagos, são vírus que infectam e se multiplicam em procariotos e possuem a capacidade de infectar bactérias, se multiplicar e conseqüentemente lisar células bacterianas. Existem vários tipos de fagos e todos penetram na célula bacteriana por meio da adsorção aos receptores das membranas, o que consiste em uma ligação reversível. Após o processo de adsorção o fago combina-se com o receptor (ligação irreversível), onde promove a criação de um poro na membrana e introduz seu material genético dentro da célula. Seus diversos tipos consistem em:

- Bacteriófagos líticos: no caso destes, o material genético introduzido vai fazer com que ocorra a replicação da informação viral transmitida para a célula bacteriana.
- Pseudo- lisogenia: É apontada como uma infecção persistente na qual os fagos se multiplicam apenas em proporção ao número total de bactérias.

• **Bacteriófagos lisogênicos:** Em relação a estes, também chamados de fagos temperados, os ácidos nucleicos virais são incorporados no cromossoma bacteriano, onde poderão, silenciosamente, ficar por um período relativamente longo. Essa capacidade, a lisogenia, acarreta imunidade contra fagos do mesmo tipo.

• **Infecção crônica:** Acontece quando a bactéria, já acometida pelo fago lisogênico, passa por um processo de mutação e perde a capacidade de ocasionar a lise (ROSA, 2015).

Fagos são considerados como potentes agentes terapêuticos em razão de suas diversas características já mencionadas. São extremamente eficazes na lise de bactérias patogênicas e são rapidamente mutáveis quando expostos a uma nova contaminação bacteriana. Além de que, os bacteriófagos se replicam exclusivamente em células bacterianas específicas, não destruindo assim a microbiota normal (POTTKER, 2016).

Alternativas para a administração de moléculas com propriedades diversas sejam elas antimicrobianas ou não, vêm sendo estudadas para sua utilização frente a resistência bacteriana. Neste contexto, o uso da nanotecnologia tem se desenvolvido de maneira sublime (CARVALHO, 2019).

Nanopartículas são designadas pela literatura como aquelas cujo diâmetro varia entre 1 e 1000 nm. É devido ao seu pequeno tamanho e grande área de superfície, que os sistemas de nanopartículas podem evitar os problemas já mencionados, ocasionados pela resistência bacteriana, visto que, possibilita ligar, reconhecer e conduzir fármacos aos patógenos específicos com frequência e doses diminuídas, de forma a evitar danos e efeitos colaterais ocasionados pelos fármacos depositados também em tecidos saudáveis (JESUS, 2019).

Na atualidade, encontram-se vários tipos de nanopartículas com diversos tamanhos, formas, composições e aplicabilidades. As características relevantes e aplicações de algumas nanopartículas com significância para combater os mecanismos de resistência bacteriana são:

• **Nanopartículas lipídicas sólidas- Lipossomas:** Os lipossomas são designados como vesículas esféricas que possuem uma estrutura única ou múltipla de camadas de lipídeos que se agrupam em um sistema aquoso. As vantagens dos lipossomas acerca da resistência bacteriana consistem em sua capacidade para transportar e proteger variados tipos de biomoléculas e em sua biocompatibilidade e biodegradabilidade, vantagens às quais designam os lipossomas como agentes de transfecção, processo que consiste na introdução intencional de ácidos nucleicos nas células. Podem ser reorganizados para aumentarem a acumulação de agentes terapêuticos no interior das células infectadas e empregados também como importantes veículos terapêuticos, visto que sua configuração pode possibilitar a retenção de complexos hidrófilos no interior de seu núcleo e de drogas hidrófobas em sua camada dupla de lipídio (ALMEIDA *et al*, 2017).

• **Nanopartículas poliméricas:** As nanopartículas poliméricas são, assim como o nome indica, compostas por polímeros. Os polímeros, por sua parte, são classificados em sintéticos ou naturais e têm de ser biocompatíveis ou biodegradáveis para não ocasionarem reações inflamatórias (SERRANO, 2017).

Nanopartículas poliméricas vêm sendo bastante estudadas para sua aplicabilidade como veículos terapêuticos em decorrência de sua alta capacidade de conduzir as substâncias ativas diretamente para o alvo específico.

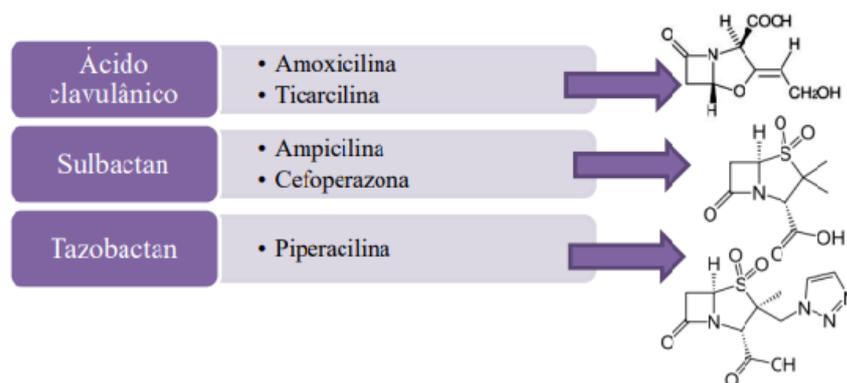
• **Nanopartículas de prata:** A prata é relativamente conhecida por suas propriedades antimicrobianas e tem apresentado uma alternativa eficiente no cenário da resistência bacteriana, especialmente na forma de nanopartículas. Os íons de prata, assim como sua ação antibacteriana, são associados a variados mecanismos de ação celular bacteriana, como por exemplo, o bloqueio da ação de enzimas oxidativas, a captação de succinato da membrana de vesículas, o efluxo de metabólitos e a interferência da replicação do DNA (NEVES, 2019).

O real mecanismo por quais as nanopartículas de prata possuem efeito bacteriostático, ainda não foram completamente esclarecidos, entretanto, estudos propõem que existem quatro possíveis mecanismos de ação: (1) formação de íons de prata, como já citado anteriormente, (2) interação com a membrana celular bacteriana, (3) interação das nanopartículas de prata com compostos que possuem enxofre ou fósforo, como proteínas e DNA, e (4) formação de poros na membrana celular (OLIVEIRA, 2014).

Contudo, consensos na literatura demonstram que a alteração na permeabilidade da membrana celular através da formação de poros na parede celular bacteriana, seja o efeito causador de maior dano para a célula (NEVES; ANTUNES, 2019).

Desde o surgimento da Penicilina, os antibióticos β -lactâmicos se tornaram um dos mais utilizados agentes antimicrobianos. No entanto, seu uso indiscriminado resultou na capacidade bacteriana de produzir β -lactamase, enzimas as quais são capazes de catalisar a hidrólise do anel β -lactâmico, desativando-o (OLIVEIRA, 2014).

A utilização de compostos inibidores da enzima β -lactamase é uma das estratégias que se pode utilizar para diminuir seus efeitos. Tais inibidores possuem aspectos estruturais, como sua estrutura bicíclica, que possibilitam uma ligação irreversível às β -lactamases como substratos suicidas, retendo-as inativas e restaurando a atividade principal do antibiótico (AZEVEDO, 2014). A figura 3 aponta esses compostos, sua estrutura química e os antibióticos os quais são associados.

FIGURA 3: Compostos inibidores de β -lactamase e sua estrutura química.

Fonte: (AZEVEDO, 2014).

CONCLUSÕES

A automedicação e o uso indiscriminado de antibióticos estão se tornando cada vez mais comuns, e essa prática resulta em consequências indesejáveis. Entre essas consequências está a resistência bacteriana, a qual impede a eficácia do tratamento e a demora na cura do paciente.

A resistência bacteriana é considerada pela OMS (Organização mundial de saúde) um problema para a saúde pública mundial. Sua evolução é uma questão multifacetada que abrange diferentes mecanismos.

Existem vários fatores que contribuem para esse problema, tais como a resistência bacteriana natural e o uso excessivo de antimicrobianos, o qual leva ao aparecimento de diversos mecanismos de resistência bacteriana, como a superexpressão da bomba de efluxo, alteração na permeabilidade da membrana celular, a produção de enzimas com a capacidade de degradar o antibiótico e a capacidade bacteriana de alterar o sítio alvo do antimicrobiano que devem ser mais bem estudados.

Assim, evidencia-se a importância da continuidade de estudos abordados nesse trabalho e investimento na Ciência, uma vez que o constante avanço do grande problema acerca das bactérias multirresistentes, se faz necessário frequentes estudos sobre novas estratégias para o combate e diminuição da resistência bacteriana. Desse modo, o uso desses medicamentos deve ser feito somente sobre prescrição médica e de acordo com a real necessidade do paciente.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, Cléber Isac de et al. A utilização das nanopartículas no combate à resistência bacteriana: Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research -BJSCR Vol.19,n2,pp.125-132. 2017.

ANTUNES, Jessica Beirão. β -lactamases na resistência aos carbapenemos em isolados clínicos de *Acinetobacter baumannii*. Estudo da contribuição de bombas de efluxo, porinas e β -lactamases na resistência aos carbapenemos em isolados clínicos de *Acinetobacter*. 2018.

AZEVEDO, Sílvia Marisa Moreira. Farmacologia dos Antibióticos Beta-lactâmicos, 2014.

BAPTISTA, Maria Galvão De Figueiredo Mendes. Mecanismos de Resistência aos Antibióticos. Dissertação de Mestrado, Lisboa, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia Faculdade de Ciências e Tecnologias da Saúde, p. 51, 2013.

BERTONCHELI, Claudia de Mello; HORNER, Rosmari. A review on metallo-beta-lactamases. Revista Brasileira De Ciencias Farmaceuticas, v. 44, n. 4, p. 577–599, 2008.

CARVALHO, Juliana Fernandes de. Efeito de antibiótico vetorizado com nanopartículas magnéticas para tratamento da infecção por *Staphylococcus aureus* multirresistente, 2019.

DA COSTA, Anderson Luiz Pena; SILVA JUNIOR, Antonio Carlos Souza. Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura. Estação Científica (UNIFAP), v. 7, n. 2, p. 45, 2017.

DA SILVA OLIVEIRA, Nayara et al. Revista Científica Eletrônica De Medicina Veterinária-Issn: 1679-7353 Mecanismos De Resistência Bacteriana. p. 12–15, 2009.

DURAND, Barbara. Mecanismos de resistência bacteriana aos antimicrobianos - Mecanismo enzimático, 2016.

FARIA, Filipa Raquel Pereira. Resistência a antibióticos em bactérias provenientes de nichos ecológicos extra-hospitalares, 2014.

GARCIA, Josefa Vancleide Alves dos Santos; COMARELLA, Larissa - O uso indiscriminado de antibióticos e as resistências bacterianas. Caderno Saúde e Desenvolvimento, v. 10, n. 18, p. 9, 2021.

JESUS, Filipa Alexandra Domingos de. Sistemas de nanopartículas: estratégias para superar a resistência bacteriana, 2019.

LIMA, Camila Correa; BENJAMIM, Sandra Cristina; DOS SANTOS, Rosana Francisco Siqueira. Bacterial Resistance Mechanism Drugs: A Review. Cuidarte Enfermagem, v. 11, n. 1, p. 105–13, 2017.

MACHADO, Olga; et al. Antimicrobianos: Revisão Geral para Graduandos e Generalistas. [S.l: s.n.], 2019.

MORAES, Amanda Ludogério. ARAÚJO, Nayara Gabriele Picanço. BRAGA, Tatiana de Lima. Texto-apoio-aula-6-propaganda-de-medicamentos-no-brasil-e-possivel. Revista Eletrônica Estácio Saúde, v. 5, n. 1, p. 869–877, 2000.

MOREIRA, Leila Beltrami. Princípios para uso racional de antimicrobianos. Rev. AMRIGS, v. 48, n. 2, p. 118–120, 2004.

NEVES, Marina Silva Lopes; ANTUNES, Jessica Beirão. Potencial antibacteriano de nanopartículas de prata associadas ou não a quitosana e às drogas antimicrobianas, 2019.

OLIVEIRA, Jessica Fernandes de. Funcionalização de nanopartículas de prata com antibióticos beta-lactâmicos: uma alternativa para a resistência bacteriana – Campinas, SP [s. n.], 2014.

PEREIRA, Walquer Gonçalves; Mecanismos de Resistência, 2013.

POTTKER, Emanuele Serro. Genômica e caracterização fenotípica de bacteriófagos para biocontrole de salmonella enterica, 2016.

ROSA, José Eduardo Cardoso da. Multirresistência bacteriana – uma “nova” terapêutica: Bacteriófagos. 2015.

SERRANO, Ana Vanessa Rodrigues. Aplicações médicas das nanopartículas poliméricas, 2017.

SILVA DUARTE, Suzane Meriely et al. Revisão Sistemática da Resistência e Farmacodinâmica de Antibióticos. Brazilian Journal of Development, v. 5, n. 10, p. 21476–21489, 2019.

SILVA, Ana Luisa. A Contribuição de Bombas de Efluxo para a resistência em *Arcobacter butzleri*. p. 85, 2017.

SILVA, Edina Meneses Raquel. Análise Do Perfil Das Prescrições De Antimicrobianos Na Clínica Médica De Um Hospital Público Do Pará. Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde, v. V3, n. 2, p. 15–19, 2012.

SILVA, Maria Gebson; Faculdade de educação e meio ambiente - Uma resistência bacteriana aos antimicrobianos betalactâmicos p. 4–11, 2019.

TEIXEIRA, Alysson Ribeiro; FIGUEIREDO, Ana Flávia Costa; FRANÇA, Rafaela Ferreira. Resistência Bacteriana Relacionada Ao Uso Indiscriminado De Antibióticos. Revista Saúde em Foco – Edição no 11, 2019.

VANCLEIDE, Josefa et al. O Uso Indiscriminado De Antibióticos E As Resistências Bacterianas, 2011.