

RESISTÊNCIA BACTERIANA AOS ANTIBIÓTICOS

BACTERIAL RESISTANCE TO ANTIBIOTICS

CAMARGO, Leticia¹; MALRECY, Abigail¹; MACHADO, Daisy²

¹Discente do Curso de Biomedicina da Universidade São Francisco

² Professora Doutora do Curso de Biomedicina da Universidade São Francisco

daisy.machado@usf.edu.br

RESUMO

As bactérias são seres procariontes e unicelulares, elas existem há milhares de anos em grande quantidade no planeta e em seres vivos, convive-se diariamente no organismo humano, em alimentos, e até mesmo no ambiente em que se vive, podendo ou não serem patogênicas. Cerca de 700 mil mortes acontecem por ano devido a infecções por bactérias sendo um empecilho na saúde pública. A Organização Mundial da Saúde publicou um estudo que tem como objetivo a pesquisa e desenvolvimento de novos antibióticos, esse estudo foi dividido em três categorias: crítica, alta ou média. Com o avanço das pesquisas tem-se um grande marco que foi a revelação de um antibiótico chamado penicilina por Alexander Fleming. As bactérias possuem dois tipos de ácido desoxirribonucleico, sendo eles o genômico e o plasmidial, as mesmas possuem três mecanismos de resistência, são eles: modificação do antibiótico, digestão do antibiótico tendo a sua quebra e por último temos a bomba de efluxo são proteínas que vão gastar energia para jogar o antibiótico para fora. O artigo se trata de uma revisão bibliográfica, visando a pesquisa de artigos de estudos e revisão, nas bases de dados Scielo, Google Acadêmico, PubMed, Livros e Websites foram selecionados materiais que deveriam estar no período de 2011 a 2023, como objetivo a resistência bacteriana aos antibióticos.

Palavras-chave: Superbactérias; Antibióticos; Resistência dos Antibióticos

ABSTRACT.

Bacteria are prokaryotic and unicellular beings, they have existed for thousands of years in large quantities on the planet and in living beings, they coexist daily in the human body, in food, and even in the environment in which we live, and may or may not be pathogenic. Around 700,000 deaths occur each year due to bacterial infections, which are a hindrance to public health. The World Health Organization published a study that aims to research and develop new antibiotics. This study was divided into three categories: critical, high or medium. As research progressed, we had a major milestone, which was the discovery of an antibiotic called penicillin by Alexander Fleming. Bacteria have two types of deoxyribonucleic acid, genomic and plasmid, they have three resistance mechanisms, they are: modification of the antibiotic, digestion of the antibiotic leading to its breakdown and finally we have the efflux pump, these are proteins which will expend energy to throw the antibiotic out. The article is a bibliographical review, aiming to search for study and review articles, in the Scielo, Google Scholar, PubMed, Books and Websites databases, materials were selected that should be in the period from 2011 to 2023, with the objective of resistance bacterial to antibiotics.

Keywords: Superbugs; Antibiotics; Antibiotic Resistance



INTRODUÇÃO

As bactérias são seres procariontes e unicelulares podendo ou não possuir motilidades as quais são adquiridas devido a presença de flagelos. Elas existem há milhares de anos em grande quantidade no planeta e em seres vivos. Antony Van Leeuwenhoek fez a descoberta acidental dos primeiros microrganismos na água, fezes e saliva onde foi nomeado como “animálculos” (NOBREGA, 2011).

Convive-se com as bactérias diariamente no organismo humano, em alimentos, e até mesmo no ambiente em que se vive, porém muitas dessas bactérias podem ou não ser patogênicas. O corpo possui diversas bactérias, essa população faz parte da microbiota do intestino e da pele (MURRAY et al., 2022).

Embora as bactérias estejam no organismo humano possuem comportamentos diferentes em cada indivíduo, pois existe uma influência ambiental e comportamental, sendo assim, com o passar do tempo doenças, medicamentos e novas bactérias são descobertas (MURRAY et al., 2022).

Os antibióticos foram descobertos em 1928 pelo oficial médico Alexander Fleming, que após voltar da Segunda Guerra, tinha como objetivo a descoberta de algo que ajudasse os soldados feridos que eram muitas das vezes infectados por bactérias. Após muito estudo foi descoberto o primeiro antibiótico a penicilina (HUTCHINGS et al., 2019).

A resistência bacteriana ocorre quando há o uso de antimicrobianos sem a devida orientação médica e a não realização de exames laboratoriais. Com isso as bactérias começam a ficar mais resistentes aos antibióticos, se tornando então superbactérias, o que torna os antibióticos ineficazes e aumenta o risco de propagação entre pessoas, desencadeando resistência bacteriana por seleção. Portanto, o objetivo deste trabalho foi a revisão bibliográfica, visando a informações atualizadas sobre a resistência dos antibióticos nas bactérias.

METODOLOGIA

Esse artigo se trata de uma pesquisa descritiva e de revisão bibliográfica, visando a pesquisa de artigos de estudos e revisão, nas bases de dados Scielo, Google Acadêmico, PubMed, Livros e Websites. Foram estabelecidas as seguintes palavras chaves: “resistência bacteriana”, “superbactérias” e “antibióticos”. Para isso, os materiais selecionados deveriam estar no período de 2011 a 2023. Para o critério de inclusão foram considerados apenas artigos em português e em inglês que tinham como objetivo a resistência bacteriana aos antibióticos, a medida de exclusão são artigos de assuntos diferentes.

DESENVOLVIMENTO

Epidemiologia

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) cerca de 700 mil mortes acontecem por ano devido a infecções por bactérias, sendo um empecilho na saúde pública, mesmo sendo um fenômeno que acontece naturalmente houve um crescimento acelerado tendo diversos



fatores como uso inadequado de antibióticos e infecções. Devido a esses empecilhos podem-se ter 10 milhões de mortes nos próximos 25 anos (OPAS/OMS 2021).

A Organização Mundial da Saúde publicou um estudo que tem como objetivo a pesquisa e desenvolvimento de novos antibióticos, visto que, existem cerca de 12 famílias de bactérias que apresentam uma resistência maior aos fármacos. Esse estudo foi dividido em três categorias: crítica, alta ou média (OPAS/OMS 2017).

O primeiro grupo são aquelas bactérias que possuem alto nível de proliferação em hospitais, que podem causar graves infecções. Entre elas estão, *Acinetobacter*, *Baumannii*, *Pseudomonas* e *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella*, *E. coli* e *Proteus*), já o segundo e terceiro grupos são aquelas que provocam doenças mais comuns (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*) (OPAS/OMS 2017).

Resistência Bacteriana

Antibióticos são medicamentos utilizados para eliminar ou impedir o crescimento das bactérias, portanto, são utilizados para tratamento de diversas infecções e os mesmos trouxeram um grande avanço na saúde (ALVES, 2023).

Com o avanço das pesquisas tem-se um grande marco que foi a revelação de um antibiótico chamado penicilina por Alexander Fleming, após essa descoberta e a sua industrialização abriu grandes portas para desenvolvimento de novos antibióticos (HUTCHINGS et al., 2019).

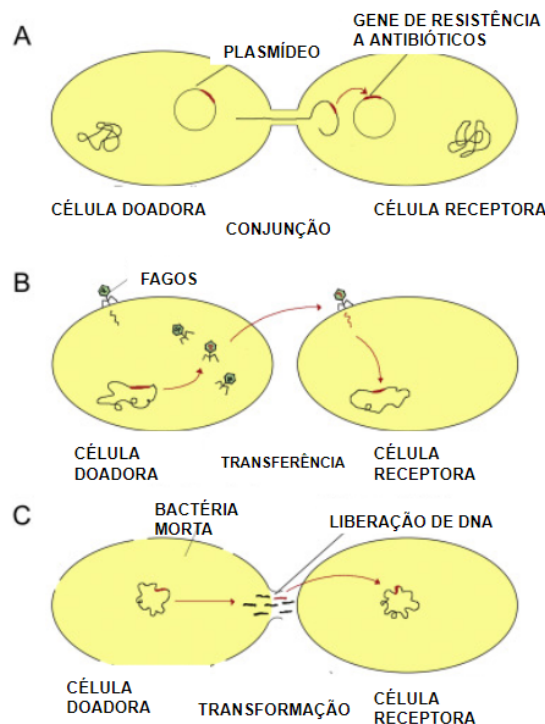
As bactérias possuem dois tipos de ácido desoxirribonucleico (DNA), sendo eles o genômico e o plasmidial, sendo um que carrega todas as informações da bactéria e o outro que confere resistência. Portanto, se uma bactéria que não possui o plasmídeo recebe-o acaba tendo resistência ao antibiótico (HUEMER et al., 2020).

Bactérias possuem três mecanismos de resistência, são eles: modificação do antibiótico que consiste em sua alteração, podendo perder a sua função total ou parcial, digestão do antibiótico tendo a sua quebra e por último tem-se a bomba de efluxo que são proteínas dependentes de energia para jogar o antibiótico para fora (HUEMER et al., 2020).

Sabe-se que essa resistência ocorre por conta de uma mutação de genes ou a aquisição de genes através da transferência horizontal que podem ser transportados através dos plasmídeos. Na figura 1 tem-se um exemplo de transferência horizontal, onde a célula doadora e receptora realiza os seguintes meios de transferência por contato direto, por outras bactérias através de bacteriófagos e por transformação que são DNA livres (PANG et al., 2019)

Figura 1- Transferência horizontal





Fonte: Adaptado de -PANG et al, 2019

Principais Mecanismos de Resistência

Bomba de Efluxo

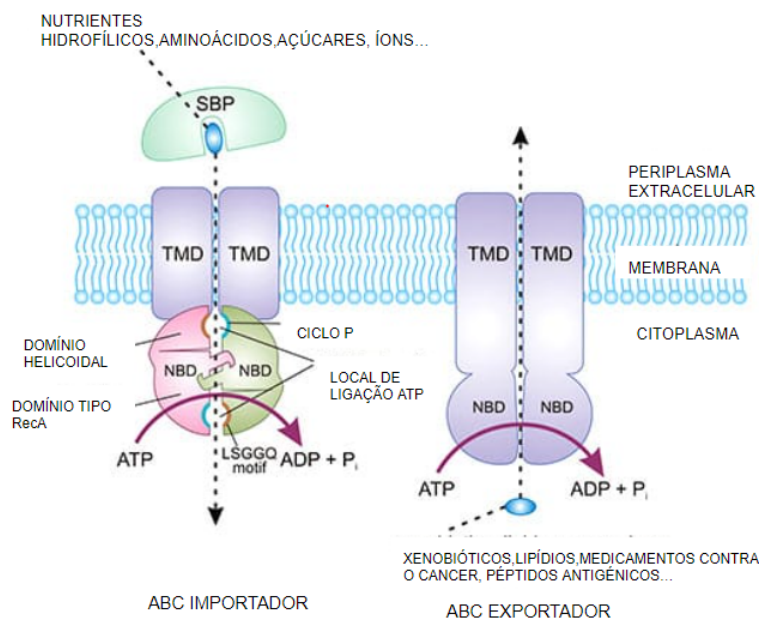
É um mecanismo de resistência que tem uma ação rápida e eficiente, pois trata-se de um mecanismo de autoproteção evitando componentes tóxicos nas células, ou seja, faz a retirada desses componentes tóxicos, portanto acaba tornando um papel defensivo contra os componentes tóxicos (ZHANG e CHENG, 2022).

A bomba de efluxo pode ser encontrada em quase todas as bactérias e os seus genes se localiza em cromossomos e/ou plasmídeos, sendo assim, as mesmas são classificadas em RND (resistência-nodulação-divisão), MFS (superfamília facilitados principal), ATP (trifosfato de adenosina), ABC (superfamília de cassete de ligação), SMR (família de pequena resistência a múltiplas drogas), DMT e MATE (extrusão de compostos tóxicos e multidrogas) (SUN et al., 2014).

A bomba de efluxo entra-se localizada na membrana plasmática, existem diversas porém as mais significativas são as ABC (transportadores ABC) que são conjuntos de ATP's, que fazem a sua hidrolização para assim fornecer energia e jogar os componentes tóxicos para fora perdendo assim a sua funcionalidade (ZHANG e CHENG, 2022).

Figura 2: Estrutura central dos transportadores ABC





Fonte: Adaptado de CursaBio, s/d

Os genes ABC apresentam a maior família de proteínas transmembranas, que se ligam ao ATP e utilizam a energia resultante de sua hidrólise, realizando o transporte de diversas moléculas, fazendo com que a mesma esteja envolvida em diversos processos celulares. A família ABC possui um domínio de ligação a nucleotídeos (NBD) e também possuem os domínios transmembrana (TMD) que fornecem especificidade ao substrato, diferentemente do NBD que transfere a energia para transportar o substrato (PAOLINI et al., 2015).

Como mostrado na figura 2, a estrutura de transportadores ABC são divididos em dois tipos: importadores que fazem o transporte do substrato para dentro das células e o exportador que faz o inverso. Os importadores entregam o substrato (íons, açúcares e captação de nutrientes hidrofílicos) para o transporte, portanto a sua limitação ocorre aos procariontes, já os exportadores se ligam ao substrato com a finalidade de exportação e podem estar em todos os organismos (DE LA TORRE e LILIA IRIARTE, 2020).

Inatividade Enzimática

Esse é o mecanismo mais importante e frequente dentre todos, a hidrolase antibiótica pode modificar os antibióticos antes deles atingirem o local alvo por meio da β -lactamase, ela se liga a porção carbonila do antibiótico o que interrompe a sua estrutura cíclica, causando a sua inativação (ZHANG e CHENG, 2022).

Porém, existem diversas enzimas que as bactérias produzem para inativação como a N-acetiltransferase e a O-fosfotransferase sendo a principal delas a β -lactamase que é inativadora de antibióticos beta-lactâmicos como a penicilina (TOOKE et al., 2019)

Com isso ocorre a evolução de uma gama de enzimas que podem fazer a degradação de diversos antibióticos da mesma classe, portanto, o uso de carbapenêmicos teve um grande aumento, pois com variabilidade de β -lactâmicos os genes carbapenemases acabam sendo transportados pelos plasmídeos (HUEMER et al., 2020).

Os β -lactâmicos são divididos em quatro classes A, B, C e D, com suas respectivas sequências. As enzimas A, C e D hidrolisam os β -lactâmicos através do sítio ativo e serina, já



os de classe B são metaloenzimas que necessita de íons de zinco para a hidrólise (PANG et al., 2019).

Redução da permeabilidade

Nas bactérias gram-negativas a parede celular é constituída principalmente por proteínas e lipopolissacarídeos, no qual o composto hidrofílico é de difícil passagem pela bicamada lipídica e devem ser facilitadas por canais de porinas, porém cada tipo de bactéria produz sua própria porina específica (ZHANG e CHENG, 2022).

Quando ocorrem alterações na estrutura das porinas, esses canais porosos podem se tornar menos permeáveis ou mais seletivos, o que pode resultar em uma redução na capacidade das bactérias de permitir a entrada de certas substâncias, como antibióticos. Isso pode tornar as bactérias mais resistentes a esses antibióticos, uma vez que a droga não pode penetrar eficazmente na célula bacteriana (FERNÁNDEZ e HANCOCK, 2012).

Esses mecanismos de redução da permeabilidade da membrana externa podem ser uma estratégia de resistência bacteriana contra certos antibióticos, como os antibióticos beta-lactâmicos e as fluoroquinolonas, que dependem da passagem através da membrana externa para atingir seus alvos intracelulares. Portanto, essa redução na permeabilidade pode tornar as bactérias mais resistentes a esses medicamentos (TOOKE et al., 2019).

Antibiograma

O antibiograma foi originado com a finalidade principal de detectar a resistência dos microrganismos aos antimicrobianos e também poder identificar qual seria o melhor para combater cada microrganismo (ROSSELLÓ e PÉREZ, 2015).

É um exame qualitativo que serve apenas para mostrar se a bactéria é sensível ou resistente ao fármaco, porém o modo quantitativo dele também pode ser feito quando há necessidade que o exame forneça a concentração inibitória mínima do fármaco que inibe o crescimento da bactéria (ROSSELLÓ e PÉREZ, 2015).

Sabemos que o antibiograma também é utilizado para identificar aquelas bactérias que são classificadas como KPC's (*Klebsiella pneumoniae*), onde as mesmas são capazes de inativar antimicrobianos que possuem anel β -lactâmico em sua estrutura. Portanto, se confere sua resistência aos antibióticos Meropenem, Ertapenem e Imipenem a bactéria é considerada uma KPC (DE OLIVEIRA CUNHA, 2014).

O processo de realização deste exame consistem em 3 formas de serem feitos disco - fusão que o método mais utilizado em laboratório e é o método qualitativo e dois métodos quantitativo que seriam fita gradiente e a microdiluição em caldo (ANVISA, 2020).

O método mais usado que é o de disco-fusão consiste em utilizar discos de papel impregnados com antimicrobiano em um meio de cultura já semeado com o inóculo da bactéria a ser testada (ANVISA, 2020).

Novos antibióticos em desenvolvimento

Os antibióticos são amplamente usados há mais de 80 anos em todo o mundo, principalmente na prática clínica. Porém, desde 1990 a identificação de antibióticos tem sido interrompida e a maioria dos novos antibióticos são otimizados e atualizados com base no antibiótico original, sem mudança no alvo da droga (ZHANG e CHENG, 2022).



Para a elaboração de novos antibióticos deve-se atender tanto a fase pré clínica quanto a clínica, portanto o desenvolvimento de novos produtos incluem um alto custo e baixa taxa de sucesso mesmo levando cerca de 10 anos para progredir de uma fase para outra (OMS/OPAS, 2022).

A pandemia de COVID-19 prejudicou drasticamente os ensaios clínicos, visto que, grande parte é impulsionada e desenvolvida por pequenas e médias empresas, sendo assim, é necessário investidores e desenvolvimento governamental para que possa ocorrer uma progressão (OMS/OPAS, 2022).

Nos últimos anos com desenvolvimento da bioinformática e outras biotecnologias começaram a ser desenvolvidos novos antibióticos como por exemplo a teixobactina e a iboxamicina (OMS/OPAS, 2021).

Subestima-se que a teixobactina mata as bactérias sem resistência detectável, visto que, a mesma possui um amplo espectro e tem como alvo o lipídeo II. Mostra-se uma boa atividade contra patógenos gram-positivos como por exemplo *Staphylococcus aureus*, porém apresentou uma ineficácia aos gram-negativos com exceção a cepa *E. coli* (LING et al., 2020).

A iboxamicina é um antibiótico que possui ligações ao ribossomo, apresentando uma eficácia contra os patógenos ESKAPE, é biodisponível por via oral com um tratamento eficaz tanto as bactérias gram-positivas quanto as gram-negativas (MITCHELTREE et al., 2021).

CONCLUSÃO

Em conclusão, a resistência bacteriana representa um desafio significativo para a eficácia dos tratamentos antimicrobianos, que é essencialmente impulsionada por mutações genéticas, produção de enzimas que modificam a ação dos antibióticos, redução da permeabilidade da membrana celular e excreção de substâncias tóxicas. A principal causa dessa resistência é o uso inadequado e indiscriminado de medicamentos, seja por automedicação ou pela não adesão ao tempo de tratamento prescrito.

Para combater esse problema é crucial promover a conscientização e a educação sobre o uso responsável de antibióticos. Orientação adequada por profissionais de saúde e o cumprimento rigoroso das prescrições são vitais para prevenir o desenvolvimento da resistência bacteriana. Seguindo as recomendações dos órgãos competentes é possível que ocorra essa redução, o que, por sua vez, diminuirá os riscos de infecções e contribuirá para a redução dos custos no sistema público de saúde.

Portanto, a conscientização das pessoas desempenha um papel fundamental no futuro da eficácia do tratamento de doenças causadas por bactérias e microrganismos, garantindo que possamos enfrentar esses desafios com eficácia, sem complicações adicionais para a saúde individual e pública.

REFERÊNCIAS

1. MURRAY, Patrick R.; ROSENTHAL, Ken S.; PFALLER, Michael A. **Microbiologia Médica**.



2. NOBREGA, F. G. Introdução à Microbiologia. Departamento de Microbiologia da Universidade de São Paulo.
3. Guimarães, D. O., Momesso, L. D. S., & Pupo, M. T. (2010). Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. *Química nova*, 33, 667-679.
4. Alves, B. / O. / . ([s.d.]). Uso de antibióticos – orientações. Gov.br. Recuperado 1o de outubro de 2023, de <https://bvsmis.saude.gov.br/uso-correto-de-antibioticos/>
5. Sun, J., Deng, Z., & Yan, A. (2014). Bacterial multidrug efflux pumps: Mechanisms, physiology and pharmacological exploitations. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 453(2), 254–267. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.05.090>
6. Zhang F, Cheng W. The Mechanism of Bacterial Resistance and Potential Bacteriostatic Strategies. *Antibiotics* (Basel). 2022 Sep 8;11(9):1215. doi: 10.3390/antibiotics11091215. PMID: 36139994; PMCID: PMC9495013.
7. PAHO.ORG. **OMS publica lista de bactérias para as quais se necessitam novos antibióticos urgentemente.** Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/27-2-2017-oms-publica-lista-bacterias-para-quais-se-necessitam-novos-antibioticos>. Acesso em: 7 out. 2023
8. PAHO.ORG. **La resistencia antimicrobiana pone en riesgo la salud mundial.** Disponível em: <https://www.paho.org/es/noticias/3-3-2021-resistencia-antimicrobiana-pone-riesgo-salud-mundial>. Acesso em: 29 out.2023.
9. Huemer M, Mairpady Shambat S, Brugger SD, Zinkernagel AS. Antibiotic resistance and persistence-Implications for human health and treatment perspectives. *EMBO Rep*. 2020 Dec 3;21(12):e51034. doi: 10.15252/embr.202051034. Epub 2020 Dec 8. PMID: 33400359; PMCID: PMC7726816.
10. PAHO.ORG. **Falta de inovação deve prejudicar desempenho dos antibióticos e ganhos em saúde.** Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/22-6-2022-falta-inovacao-deve-prejudicar-desempenho-dos-antibioticos-e-ganhos-em-saude>. Acesso em :29 out.2023
11. DE LA TORRE, Lilia Iriarte. **Caracterização estrutural e funcional dos transportadores do tipo ABC de açúcares em Mycobacterium tuberculosis** : Functional and structural characterization of sugar ABC transporters in Mycobacterium tuberculosis . 2020. 1 recurso online (200 p.) Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Biologia, Campinas, SP.
12. Paolini A, Baldassarre A, Del Gaudio I, Masotti A. Structural Features of the ATP-Binding Cassette (ABC) Transporter ABCA3. *Int J Mol Sci*. 2015 Aug 19;16(8):19631-44. doi: 10.3390/ijms160819631. PMID: 26295388; PMCID: PMC4581316.
13. Hutchings MI, Truman AW, Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future. *Curr Opin Microbiol*. 2019 Oct;51:72-80. doi: 10.1016/j.mib.2019.10.008. Epub 2019 Nov 13. PMID: 31733401.
14. Vaghari-Tabari, M., Hassanpour, P., Sadeghsoltani, F. *et al.* Edição do gene CRISPR/Cas9: uma nova abordagem para superar a resistência aos medicamentos no câncer. *Cell Mol Biol Lett* 27 , 49 (2022). <https://doi.org/10.1186/s11658-022-00348-2>
15. Das J, Bhatia P, Singh A. CRISP Points on Establishing *CRISPR-Cas9* In Vitro Culture Experiments in a Resource Constraint Haematology Oncology Research Lab. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2019 Apr;35(2):208-214. doi:



- 10.1007/s12288-018-1008-z. Epub 2018 Sep 17. PMID: 30988554; PMCID: PMC6439058.
16. <https://www.cusabio.com/Transmembrane/A-transport-machine-ATP-binding-cassette.html>. Acesso em: 26 out. 2023.
17. Pang Z, Raudonis R, Glick BR, Lin TJ, Cheng Z. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. *Biotechnol Adv.* 2019 Jan-Feb;37(1):177-192. doi: 10.1016/j.biotechadv.2018.11.013. Epub 2018 Nov 27. PMID: 30500353.
18. FERREIRA, Fabrício Alves. "História das Bactérias"; *Brasil Escola*. Disponível em: <https://brasilestela.uol.com.br/biologia/historia-das-bacterias.htm>. Acesso em 29 de outubro de 2023.
19. ANVISA. **Módulo 10 Manual de Microbiologia**. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/publicacoes/modulo-10_manual-de-microbiologia.pdf. Acesso em 26 out. 2023
20. Ling LL, Schneider T, Peoples AJ, Spoering AL, Engels I, Conlon BP, Mueller A, Schäberle TF, Hughes DE, Epstein S, Jones M, Lazarides L, Steadman VA, Cohen DR, Felix CR, Fetterman KA, Millett WP, Nitti AG, Zullo AM, Chen C, Lewis K. A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance. *Nature*. 2015 Jan 22;517(7535):455-9.
21. Mitcheltree MJ, Pisipati A, Syroegin EA, Silvestre KJ, Klepacki D, Mason JD, Terwilliger DW, Testolin G, Pote AR, Wu KJY, Ladley RP, Chatman K, Mankin AS, Polikanov YS, Myers AG. A synthetic antibiotic class overcoming bacterial multidrug resistance. *Nature*. 2021 Nov;599(7885):507-512.
22. SCIENCEDIRECT. **Teste rápido de sensibilidade a antibióticos em Microbiologia Clínica**. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0213005X14003966?via%3Dihub>. Acesso em: 29/10/2023
23. Fernández L, Hancock RE. Adaptive and mutational resistance: role of porins and efflux pumps in drug resistance. *Clin Microbiol Rev.* 2012 Oct;25(4):661-81.
24. ANVISA. **Anvisa aprova produto de terapia avançada para tratamento de câncer**. Disponível em : [Anvisa aprova produto de terapia avançada para tratamento de câncer — Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa \(www.gov.br\)](#). Acesso em 30/10/2023
25. DE OLIVEIRA CUNHA, Vinícius. Bactérias multirresistentes: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase enzima KPC nas Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS). 2014.

