

MECANISMO DE RESISTÊNCIA BACTERIANA FRENTE AOS FÁRMACOS: UMA REVISÃO

BACTERIAL RESISTANCE MECHANISM AGAINST DRUGS: A REVIEW

MECANISMO DE RESISTENCIA BACTERIANA FRENTE A LOS FÁRMACOS: UNA REVISIÓN

Camila Correa Lima*, Sandra Cristina Calixto Benjamim**, Rosana Francisco Siqueira dos Santos***

Resumo

Introdução: Diversos benefícios foram obtidos desde a era dos antibióticos, porém seu uso indiscriminado levou a um grave problema de saúde pública: a resistência bacteriana frente aos fármacos. **Objetivo:** Demonstrar os diversos mecanismos de defesa bacteriana e, consequentemente, a resistência adquirida com o uso indiscriminado dos antibióticos. **Material e Método:** Estudo de revisão, com base em material publicado nos últimos 16 anos, quanto aos mecanismos de resistência bacteriana, levantado nas bases de dados PubMed, LILACS, MEDLINE e SciELO. **Resultados:** As bactérias possuem naturalmente estruturas de defesa em sua parede celular, como as porinas e as bombas de efluxo, mas ao longo do tempo, diante da exposição aos antibióticos, as bactérias desenvolveram mecanismos de resistência contra os fármacos, pela recombinação genética, podendo ocorrer através da transdução, transformação, conjugação ou transposição. Fatores como erros nas indicações médicas, automedicação por parte da população e uma fiscalização ineficaz na venda dos antimicrobianos, em farmácias e drogarias, onde se concentram estes medicamentos, colaboram para a multirresistência bacteriana. Também, novos antibióticos entram de forma lenta no mercado, um fator determinante para as indústrias farmacêuticas que têm baixo retorno financeiro quando comparado ao alto custo para as pesquisas, extração e introdução destes novos medicamentos no mercado. **Conclusão:** É necessário orientar e esclarecer, tanto profissionais da saúde como a população, sobre a resistência bacteriana, assim como a indicação e utilização correta e eficaz dos antibióticos contra as doenças infecciosas.

Palavras-chave: Farmacorresistência bacteriana. Resistência bacteriana a antibióticos. Mecanismos de defesa bacteriana. Antibióticos. Bactérias multirresistentes.

Abstract

Introduction: Several benefits have been gained since the antibiotic era, but their indiscriminate use led to a serious public health problem: bacterial resistance to drugs. **Objective:** To demonstrate the diverse mechanisms of bacterial defense and, consequently, the resistance acquired with the indiscriminate antibiotics use. **Material and Method:** It was a review study, based on studies published in the last 16 years, regarding the mechanisms of bacterial resistance, collected in PubMed, LILACS, MEDLINE and SciELO databases. **Results:** Bacteria naturally have defense structures in their cell wall, such as porins and efflux pumps, but over time, due to exposure to antibiotics, bacteria have developed mechanisms of resistance against drugs by genetic recombination, which may occur through transduction, transformation, conjugation or transposition. Factors such as errors in medical indications, self-medication by the population and an inefficient inspection of antimicrobials sale in pharmacies and drugstores where these drugs are concentrated contribute to bacterial multiresistance. Also, new antibiotics slowly enter the market, a determining factor for the pharmaceutical industries that have low financial returns when compared to the high cost for the research, extraction and introduction of these new drugs in the market. **Conclusion:** It is necessary to guide and clarify, both health professionals and the population, about bacterial resistance, as well as a correct indication and effective use of antibiotics against infectious diseases.

Keywords: Drug resistance, bacterial. Defense mechanisms of bacterial wilt. Antibiotics. Multiresistant bacteria.

Resumen

Introducción: Diversos beneficios se obtuvieron desde la era de los antibióticos, pero su uso indiscriminado llevó a un grave problema de salud pública: la resistencia bacteriana frente a los fármacos. **Objetivo:** Demostrar los diversos mecanismos de defensa bacteriana y, consecuentemente, la resistencia adquirida con el uso indiscriminado de los antibióticos. **Material y método:** Estudio de revisión, basado en material publicado en los últimos 16 años, en cuanto a los mecanismos de resistencia bacteriana, levantado en las bases de datos PubMed, LILACS, MEDLINE y SciELO. **Resultados:** Las bacterias tienen naturalmente estructuras de defensa en su pared celular, como las porinas y las bombas de eflujo, pero a lo largo del tiempo, ante la exposición a los antibióticos, las bacterias desarrollaron mecanismos de resistencia contra los fármacos, por la recombinación genética, pudiendo ocurrir a través de la transducción, transformación, conjugación o transposición. Factores como errores en las indicaciones médicas, automedicación por parte de la población y una fiscalización ineficaz en la venta de los antimicrobianos, en farmacias y droguerías, donde se concentran estos medicamentos, colaboran para la multirresistencia bacteriana. También, nuevos antibióticos entran de forma lenta en el mercado, un factor determinante para las industrias farmacéuticas que tienen bajo retorno financiero cuando comparado al alto costo para las investigaciones, extracción e introducción de estos nuevos medicamentos en el mercado. **Conclusión:** Es necesario orientar y aclarar, tanto profesionales de la salud como la población, sobre la resistencia bacteriana, así como la indicación y utilización correcta y eficaz de los antibióticos contra las enfermedades infecciosas.

Palabras clave: Farmacorresistencia bacteriana. Resistencia bacteriana a los antibióticos. Mecanismos de defensa bacteriana. Antibióticos. Bacterias multirresistentes.

* Biomédica pela Faculdade DeVry-Metrocamp, com experiência em Diagnóstico por Imagem. Atua no Complexo Hospitalar Prefeito Edivaldo Orsi, Campinas-SP. Contato: camilacorrea.biomed@gmail.com

** Biomédica pela Faculdade DeVry-Metrocamp. Auxiliar de Enfermagem há 18 anos, atuando no Hospital Municipal Dr. Mário Gatti, Campinas-SP, em Enfermaria de Clínica Médica. Contato: sbenjamim31@gmail.com

*** Graduada em Ciências Biológicas pela Pontifícia Universidade Católica de Campinas, possui mestrado e doutorado em Ciências de Alimentos pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Professora titular da DeVry-Metrocamp, em Campinas-SP. Atuou 17 anos no Instituto de Tecnologia de Alimentos no Departamento de Microbiologia.

INTRODUÇÃO

Considerados organismos unicelulares, as bactérias foram primeiramente notadas por volta de 1670, pelo pesquisador van Leeuwenhoek, com a invenção do microscópio. Porém, somente no século XIX, Louis Pasteur, em seus experimentos, levantou a hipótese destes micro-organismos serem patogênicos. Ainda nesta época, Robert Koch isolou micro-organismos responsáveis pela tuberculose, febre tifoide e cólera. Paul Ehrlich, pesquisador conhecido como pai da quimioterapia, trabalhou nas primeiras substâncias químicas capazes de inibir a proliferação destas bactérias, com toxicidade tolerável ao hospedeiro, criando em 1910, o primeiro antibiótico de origem sintética, chamado salvarsan, utilizado contra sífilis¹.

Posteriormente, em 1934, Paul Ehrlich desenvolveu uma substância denominada proflavina, utilizada em infecções de feridas dos soldados da Segunda Guerra Mundial, porém tóxica. No ano seguinte, um grande avanço em substâncias antimicrobianas trouxe a descoberta do vermelho prontossil, por Gerhard Domagk. Este antibiótico apresentava ação *in vivo* contra infecções causadas por espécies de *Streptococcus*. Do vermelho de prontossil originou-se uma nova classe de antibióticos sintéticos, chamada de sulfonamidas ou sulfas. As sulfas foram consideradas a primeira classe de antibióticos de ação sistêmica, porém eram de baixo espectro de ação¹.

Apesar de toda evolução no desenvolvimento de antimicrobianos, o grande marco já tinha ocorrido em 1928, com a descoberta da penicilina, pelo pesquisador Alexander Fleming. Em 1929, a penicilina G, antibiótico de origem natural, foi utilizada como antibiótico, porém introduzida no mercado como agente terapêutico somente em 1940. Como se mostrou superior às sulfas, houve interesse na ampliação das pesquisas sobre o fungo *Penicillium notatum*, capaz de inibir ou matar bactérias¹.

A descoberta de antimicrobianos, como a penicilina, revolucionou o cenário de morte que acometia as pessoas. Soldados de guerra, quando não morriam pelos ferimentos graves, sucumbiam pelas infecções bacterianas secundárias; mulheres no pós-parto, com certa frequência, faleciam por causa da febre puerperal, causada pela bactéria *Streptococcus sp*².

A eficácia da penicilina disseminou seu uso, porém, sem critérios definidos. Além de infecções, passou

a ser utilizada para dores em geral e febre. Com o decorrer do tempo, surgiram as primeiras cepas resistentes à penicilina. As bactérias que deveriam ser combatidas, como *Staphylococcus sp.*, tornaram-se resistentes ao produzir enzimas como as beta-lactamases, tornando o tratamento ineficiente contra certas infecções³.

Em decorrência da produção destas enzimas beta-lactamases, foi de grande importância a introdução de antibióticos chamados carbapenêmicos no tratamento contra infecções, por possuírem grande potência e maior espectro de ação em relação a outros antimicrobianos, tanto para bactérias gram-positivas quanto gram-negativas. Entretanto, micro-organismos como a *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* (KPC) mostraram-se resistentes a este fármaco⁴.

A KPC, cuja cepa foi identificada em 1996, e por conta de sua capacidade de mobilização por plasmídeos, obteve grande sucesso na sua disseminação. A enzima beta-lactamase produzida pelas bactérias gram-negativas demonstrou resistência a antibióticos carbapenêmicos que são utilizados como frente de defesa contra infecções multirresistentes do grupo das enterobactérias. Esta enzima possui, ainda, capacidade de inutilizar outros fármacos, como penicilinas, cefalosporinas e monobactâmicos⁵.

Entre as décadas de 1940 e 1960, vários antibióticos de origem natural foram desenvolvidos, e a maioria se mostrava eficaz contra bactérias gram-positivas. São eles: cefalosporina, classe beta-lactâmicos; estreptomicina, classe aminoglicosídeos; clortetraciclina, classe tetraciclina; eritromicina, classe dos macrolídeos; vancomicina, classe dos peptídeos; e outros como o cloranfenicol, rifampicina, clindamicina e polimixina. Neste intervalo, apenas três derivados sintéticos foram colocados no mercado: isoniazida, trimetopim e metronidazol¹.

A penicilina G foi o ponto de partida para a introdução de novos fármacos, pois a atividade da penicilina era superior à das sulfas, e a demonstração que fungos produziam substâncias capazes de controlar a proliferação bacteriana motivou uma nova frente de pesquisas na busca de antibióticos: a prospecção em culturas de micro-organismos, especialmente fungos e actinobactérias. A produção dos semissintéticos e distribuição no mercado farmacêutico ocorreu entre 1960 e 1980. Estes, possuem uma base microbiana que abrange infecções e maior poder de inibição, evitando maior toxicidade ao

hospedeiro^{1,6}. Os antibióticos de origem sintética são produzidos quimicamente sem nenhum princípio natural em sua composição, sendo, portanto, denominados quimioterápicos. Fármacos de composição natural ou sintética possuem capacidade de inibir ou matar micro-organismos. São chamados de bacteriostáticos aqueles que apenas inibem o desenvolvimento microbiano, e bactericidas, os que levam à morte da bactéria¹.

A pesquisa para extração de novos antibióticos consiste em: modificação molecular e variação estrutural de antibióticos tóxicos ou menos efetivos⁷. As técnicas de produção industrial variam de acordo com o antibiótico a ser produzido, já que a linhagem de micro-organismo produtor utilizada na produção de cada um dos antibióticos fabricados tem necessidades específicas para o meio de crescimento⁸.

O crescimento constante da indústria farmacêutica, além da grande contribuição para o melhoramento dos indicadores de saúde da população, também tem grande relevância na atividade econômica mundial, movimentando cifras bilionárias anualmente, e entre todos os medicamentos comercializados, os antibióticos são responsáveis por grande parte das drogas comercializadas, requerendo montantes de investimentos em produção e pesquisa cada vez maiores para desenvolvimento constante de medicamentos eficientes⁸.

Uso indiscriminado de antibióticos

Atualmente, a classe dos antibióticos está no topo da lista das medicações mais prescritas no mundo, um fato que pode ser responsável pelo desenvolvimento da resistência bacteriana³.

Existem alguns fatores que contribuem para o alto índice de uso de antimicrobianos. São eles: a) no Brasil, estima-se um número grande de farmácias e drogarias, em torno de 82.204 estabelecimentos, um número difícil de ser controlado pelos órgãos fiscalizadores e onde pode ocorrer a venda de antibióticos sem receita médica; b) dúvidas no diagnóstico entre infecções virais ou bacterianas, bem como indicação errada quanto a dosagem e o tempo de tratamento, o que põe em risco a saúde do paciente e aumenta o risco do desenvolvimento da resistência bacteriana; c) falta de programas governamentais de orientação quanto ao uso racional destes medicamentos⁹.

O farmacêutico é um dos profissionais

diretamente envolvidos, pois, além de estar presente no controle da dispensação dos medicamentos, tem como responsabilidade averiguar a veracidade das receitas e reforçar a orientação quanto ao uso correto do antibiótico. Uma de suas funções é notificar ao Sistema Nacional de Notificações para Vigilância Sanitária (NOTIVISA) quanto as alterações e reações adversas desconhecidas que coloquem o tratamento fármaco terapêutico em dúvida⁹.

É certo que o uso inadequado dos antibióticos promove o aumento da resistência bacteriana. Neste caso, é necessário que haja uma anamnese correta do paciente, com indicação médica adequada, dispensação e dosagem certas, assim como uma conscientização da importância de se cumprir a receita corretamente, além de um trabalho conjunto de médicos, farmacêuticos e a população.

Outro fator importante está no custo para a aquisição dos antimicrobianos, representando de 20% a 60% dos gastos na maioria dos hospitais. O paciente acometido por uma infecção multirresistente aumenta seu período de internação, assim como a necessidade do uso de antibióticos de última geração que são mais caros, elevando o custo final para a instituição hospitalar^{9,10}.

Pode ser necessária a associação de mais de um agente terapêutico, como, por exemplo, no combate à bactéria KPC. Colistina, gentamicina, tigeciclina e fosfomicina são os mais indicados, entretanto há efeitos prejudiciais, podendo ocorrer nefrotoxicidade⁴.

Pesquisas mostram que, em média, 50% dos antimicrobianos não são receitados corretamente pelos médicos. O prosseguimento desses erros eleva não somente a seleção de cepas resistentes, mas também aumenta os custos de cada paciente e o efeito das doenças e dos óbitos em uma população¹¹.

No contexto apresentado, é fundamental que haja uma reflexão sobre o uso de antibióticos na atuação de médicos e farmacêuticos, bem como o desenvolvimento de estratégias contra seu uso indiscriminado por parte das autoridades, mundialmente. Estudos apontam que até 2050 as superbactérias matarão cerca de 10 milhões de pessoas por ano, um índice maior que o do câncer⁹.

Em síntese, o uso indiscriminado de antibióticos está associado ao aumento da resistência bacteriana, causando a ineficácia dos antimicrobianos. Outro fator importante está na falta de inovação medicamentosa

por parte das indústrias farmacêuticas, pois ao longo do tempo, as bactérias adquiriram resistência às várias classes de antibióticos, inibindo as formas de interação do fármaco. Conhecer os inúmeros mecanismos de proteção destes patógenos se faz necessário a fim de se evitar a ineficácia destes medicamentos. Assim, o objetivo geral deste estudo é demonstrar os diversos mecanismos de defesa bacteriana e, conseqüentemente, a resistência adquirida com o uso indiscriminado dos antibióticos.

MATERIAL E MÉTODO

Estudo de revisão que aborda mecanismos de resistência bacteriana em estudos publicados nos últimos 16 anos, devido ao aumento de cepas resistentes a inúmeros antibióticos. Foram levantados e analisados artigos da literatura inglesa, espanhola e portuguesa; revistas eletrônicas de Medicina e Enfermagem. As bases de dados consultadas foram: Pubmed: Biblioteca Nacional de Medicina; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; MEDLINE: Bibliografia Médica; *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). Os anos de referência foram de 2000 a 2016 e as palavras-chave utilizadas na busca foram: resistência bacteriana a antibióticos, mecanismos de defesa bacteriana, antibióticos, bactérias multirresistentes.

A AÇÃO DOS ANTIBIÓTICOS E A RESISTÊNCIA BACTERIANA

Os antibióticos estão entre os medicamentos mais prescritos pela Medicina, porém, é possível afirmar que até 50% de todos os antibióticos prescritos são considerados desnecessários. Neste sentido, seu mau uso e/ou uso excessivo são fatores que têm levado ao crescimento da resistência bacteriana¹².

Por outro lado, os antibióticos são de extrema importância, pois a sua introdução no mercado permitiu, por exemplo, que prematuros tivessem maior perspectiva de vida; que houvesse maior êxito em cirurgias e transplantes; no tratamento a pacientes imunodeprimidos, como os acometidos pelo câncer, com maior chance de sucesso em tratamentos quimioterápicos associados aos antibióticos, evitando assim infecções que seriam fatais. Por fim, sem os antibióticos, os hospitais seriam um lugar de grande foco infeccioso¹³.

Apenas duas novas classes de antibióticos foram

colocadas no mercado desde 1963: a oxazolidinona linezolidina em 2000, e a daptomicina em 2003. Entre 2005 e 2010, apenas quatro antibióticos foram classificados como sendo novos quimioterápicos pela agência reguladora de alimentos e medicamentos americana *Food and Drug Administration* (FDA). Estes dados levantam questionamentos sobre as razões que levaram à diminuição das pesquisas e investimentos em novos antibióticos¹³. Primeiramente, trata-se de um contexto no qual as indústrias farmacêuticas não investem na modificação molecular ou na introdução de novos fármacos por não considerarem algo rentável, já que o uso inadequado leva à resistência bacteriana aos antimicrobianos¹⁴. Assim, o fator econômico torna-se um dos principais responsáveis pela falta de investimento em antibióticos, mencionando o fato de que, além de as prescrições médicas serem controladas, geralmente o tratamento é de sete a dez dias e os antibióticos mais novos são reservados para as bactérias mais resistentes. Esses fatos limitam as indústrias farmacêuticas de recuperarem o seu investimento¹³.

Pelo fato de os antibióticos apresentarem diferentes mecanismos de ação, as bactérias, por sua vez, desenvolveram diferentes mecanismos de resistência. Normalmente a resistência bacteriana aos antibióticos é devido a: a) uma mudança na permeabilidade da membrana celular que, ou impede a entrada do antibiótico na célula, ou faz com que o antibiótico seja bombeado para fora da célula (Efluxo Ativo); b) aquisição da capacidade de degradar ou inativar o antibiótico; ou c) surgimento de uma mutação que altera o alvo de um antibiótico de modo que o novo alvo não seja afetado¹⁵.

As superbactérias costumam ser encontradas em hospitais; ambiente propício já que os hospedeiros estão debilitados em virtude de alguma doença e, portanto, menos capazes de combater a infecção. Além disso, o fato de ser um ambiente fechado, que apesar dos cuidados com a limpeza, contribui para esta situação. Atualmente têm sido encontradas também superbactérias em locais fora do ambiente hospitalar. Nos Estados Unidos, estas já foram identificadas em ginásios de esporte, academias, universidades, prisões, entre outros¹⁵.

Surtos provocados por uma única bactéria, a *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA), afetaram centenas de milhares de pessoas nos Estados Unidos e mataram 19 mil no país apenas em 2006.

Assim, estas bactérias continuam proliferando, enquanto a indústria farmacêutica busca novas drogas capazes de combater as superbactérias¹⁵.

Mecanismos de destruição microbiana

A estrutura bacteriana possui uma parede celular complexa que protege a membrana plasmática e que, por sua vez, é frágil. Desta forma, a principal função da parede celular é impedir a ruptura das células bacterianas. A parede celular também contribui clinicamente para o grau de patogenicidade, sendo alvo de ação de alguns antibióticos. Esta estrutura é utilizada para ajudar na diferenciação de vários tipos de bactérias, estando dividida em dois grandes grupos: gram-positivas e gram-negativas⁶.

As bactérias gram-positivas possuem em sua parede celular várias camadas peptidoglicanas, o que as tornam rígidas e espessas. Esta característica é um fator pelo qual as bactérias gram-positivas são mais susceptíveis a penicilinas, se comparadas às gram-negativas, que possuem somente uma fina camada de peptidoglicano. Também possuem ácidos subdivididos em ácidos lipoteicoicos e ácidos teicoicos da parede, que estão ligados à camada de peptidoglicano. A presença de vários polissacarídeos na parede celular gram-positiva confere diferenciação clínica para os diversos tipos de patógenos⁶.

Por sua vez, as bactérias gram-negativas possuem a parede celular mais complexa, composta por: 1) membrana plasmática, formada por fosfolipídeos, proteínas e enzimas; 2) espaço periplasmático, contendo uma fina camada de peptideoglicano, rico em enzimas hidrolíticas, como fosfatases, proteases, lipases, nucleases, e também rica em proteínas de transporte; 3) membrana externa, que recobre a bactéria e age como uma barreira de exclusão, impedindo a entrada de macromoléculas. A membrana externa possui estrutura assimétrica, sendo a face interna composta por fosfolipídeos e a parte externa por moléculas anfipáticas, ou seja, é hidrófila e hidrofóbica; 4) lipopolissacarídeo, que é constituído por um lipídio A, um núcleo ou região central "R" e antígeno O. Estas moléculas são ativadoras de respostas imunes¹⁶.

As porinas são outras estruturas encontradas na membrana externa das bactérias gram-negativas, pontuadas como frente de defesa contra moléculas tóxicas. Estas porinas controlam a entrada de substâncias nas bactérias. Há também o sistema bomba de efluxo,

que tem como principal função exportar substâncias indesejadas para fora da bactéria, por meio de transporte ativo. Este sistema é responsável por impermeabilizar a entrada da maioria dos antibióticos, em várias classes de bactérias¹⁷.

Para executar a ação antimicrobiana, a atuação dos fármacos abrange, além da parede celular, outros meios como: inibição da síntese e função da membrana celular, impedimento da síntese proteica e da síntese dos ácidos nucleicos¹⁸.

A atuação dos fármacos na parede celular ocorre na detenção da síntese na camada basal, sendo fundamental a bactéria estar em modo proliferativo, pois, neste caso, os antibióticos não exercem ação de eliminação, e sim inibem sua formação. Devido à osmose, o micro-organismo é extinto. A relação entre os antibióticos e a membrana citoplasmática ocorre quando há um desarranjo da membrana ou na permeabilidade que o fármaco causa. Na síntese proteica, o antibiótico atua bloqueando a tradução e tornando as proteínas irregulares. Sobre a atuação em síntese de ácidos nucléicos, os fármacos sintéticos impedem a ação de enzima do DNA-Girase da bactéria, que age na replicação de DNA⁶.

Os antibióticos carbapenêmicos possuem uma atividade de ação mais abrangente e são utilizados principalmente no combate a infecções causadas pelo grupo das enterobactérias⁴. Eles agem fazendo lise osmótica do micro-organismo e ainda possuem mais facilidade na entrada dos canais porínicos nas bactérias gram-negativas. Entretanto, por sua eficiência ser maior nas paredes celulares das bactérias, ocorre uma limitação em bactérias como *Mycoplasma* e *Rickettsias* que não possuem parede celular¹⁹.

Mecanismos de resistência microbiana frente aos antibióticos

São vários os mecanismos de proteção da bactéria para se desviar da ação antimicrobiana, geralmente devido às novas mutações e aos mecanismos de resistência adquiridos. Logo, as indústrias estão defasadas em relação à introdução de novos fármacos para o combate à resistência bacteriana²⁰.

A resistência bacteriana frente ao antibiótico pode ser intrínseca ou adquirida. A resistência intrínseca acontece quando a bactéria obtém características

enzimáticas ou estruturais que proporcionam resistência ao antibiótico administrado, pois este passa a não ter ação seletiva para determinada bactéria. A resistência adquirida ocorre quando um novo aspecto é expresso, na maioria das vezes, por mutação ou transmissão de material genético, por causa da apresentação a novos antibióticos^{9,21}.

A resistência a antibióticos possui formas de atuação como mutação espontânea e recombinação de genes, dando origem à variação genética com ação na seleção natural²².

Se uma espécie é variável para um traço (genético), e esse traço confere um diferencial na sobrevivência ou produção de descendência, este é hereditário para a prole. Na maioria dos casos, a causa da resistência se deve a traços e fenótipos já existentes na população de uma espécie. Eles podem se manifestar em certa parcela dos indivíduos que, graças a isso, conseguem sobreviver e se reproduzir, ao passo que os que não manifestam esse traço acabam morrendo, e os sobreviventes que apresentam esse traço, ao se reproduzirem, dão origem a novas gerações cujos indivíduos irão manifestá-lo, o que se traduz em uma nova população resistente ao pesticida/antibiótico que antes era efetivo no combate à espécie²³.

Genes que causam resistência a antibióticos modernos já existem nas bactérias há séculos/milênios. A aquisição de resistência a antibióticos envolve: a dinâmica troca de material genético entre as bactérias, mesmo entre as de diferentes espécies e entre bactérias vivas e mortas. Essa troca genética envolve mecanismos como a conjugação (transferência de plasmídeos e transpósons por meio de contato direto entre as bactérias, ou através da transmissão de cópias genéticas por estruturas similares a agulhas), transdução (a troca de materiais genéticos se dá por meio de vírus bacteriófagos) e transformação (a bactéria obtém DNA exógeno de meio externo, até mesmo de outras bactérias mortas)²³.

A resistência contra antibióticos ocorre através de traços genéticos já existentes que são transmitidos entre as bactérias por inúmeros meios, através da ação de bombas de efluxo, alterações na composição da membrana celular e, finalmente, através de mutações que, como vimos acima, podem barrar a entrada de antibióticos, desativar enzimas às quais eles se ligam, mudar a permeabilidade da membrana celular etc²³.

A resistência aos antibióticos pode ocorrer

com ou sem origem genética (cromossômica e extra cromossômica). Quando extra cromossômica, considerada como fenotípica, o micro-organismo obtém resistência a determinado fármaco e não ocorrerá descendentes²². A resistência cromossômica ocorre em menor escala, pois se baseia na mutação espontânea. Está voltada principalmente a apenas um fármaco e os genes são transferidos com uma menor constância²⁴.

Pode ocorrer resistência bacteriana através da interação entre uma nova mutação de gene e o alvo do fármaco e, em casos extremos, a bactéria pode excluir completamente o alvo do antibiótico. Porém, os genes alvos de fármacos são extremamente importantes para as bactérias e sua perda só é possível se outro gene substituir a função do gene excluído²⁵.

Outra via de mecanismos de defesa das bactérias ocorre pela exposição a drogas, com a formação de enzimas inativadoras que fazem a transferência de grupos químicos e exercem ação hidrolítica, como as beta-lactamases, clivando os anéis beta-lactâmicos das penicilinas e cefalosporinas²⁶. A hidrólise do anel beta-lactâmico causa a produção de um composto ácido privado de ação antibacteriana¹⁰.

Os micro-organismos capazes de produzir essas enzimas inativadoras podem alterar a estrutura dos antibióticos inutilizando-os. Diante disso, o principal mecanismo de resistência é a produção de enzimas do tipo beta-lactamases²⁷.

Outro fenômeno natural que acontece é a mutação, pela qual ocorre a resistência após um defeito durante a replicação do DNA, e está associada à deleção, substituição ou adição de pares de base, desarranjando os aminoácidos de certos peptídeos. Na ausência ou presença de antibióticos pode ocorrer a mutação, sendo o fármaco responsável na seleção das células mutantes². Há também relatos de que as cepas de bactérias possuem resistência genética, mesmo sem contato antecipado com fármacos²⁸.

Os micro-organismos resistentes aos carbapenênicos adquiriram mecanismo de resistência pela ocorrência de cefalosporinase, ou seja, produção anormal de beta-lactamases com uma predisposição a uma ação hidrolítica, levando a ineficácia e também na redução das proteínas porinas na membrana da bactéria. A KPC, por exemplo, possui ação hidrolítica a praticamente todas as classes de antibióticos betalactâmicos⁴.

Infecções por estirpe KPC são atribuídas à colonização gastrointestinal, urinária e respiratória⁴. De acordo com Velandia et al.²⁹, as enterobactérias são responsáveis por cerca de 65% das infecções gastrointestinais, 75% do trato urinário e 30% das infecções do trato respiratório baixo. O estudo deste fenômeno se faz necessário para diminuir a disseminação em ambientes hospitalares, levando a uma menor taxa de infecções seguidas de mortalidade⁵.

Antibióticos sintéticos como as fluoroquinolonas também estão apresentando ineficácia contra bactérias como *Escherichia coli*. Os mecanismos de resistência têm sido atribuídos a modificações do alvo dos antibióticos, aumento do efluxo pelo qual as bactérias conseguem exportar com maior efetividade o fármaco para fora de seu interior, inativação da fluoroquinolona por uma molécula chamada aminoglicosídeo N-acetiltransferase e, finalmente, por proteínas que protegem o alvo de ligação destes antibióticos¹².

Mecanismos de transferência genética

Algumas pequenas moléculas de DNA da bactéria, os plasmídios, apresentam genes encarregados pela síntese de enzimas que eliminam os antibióticos antes que eles exerçam sua função sobre a bactéria. Os plasmídios que fazem a resistência aos antibióticos são denominados plasmídios R. Eles possuem ainda genes que concedem acesso de uma bactéria para uma outra, chamados de fator F. Quando há mais de um gênero destes plasmídios R em uma única bactéria, os genes podem introduzir-se para outro por uma recombinação gênica, como transdução, transformação, conjugação e a transposição²⁴.

A recombinação gênica acontece quando um determinado micro-organismo ganha de um outro o seu material genético, que passará a obter características deste novo gene assimilado recentemente. As formas de transferência deste novo material genético podem ocorrer pelos processos descritos a seguir^{6,28}.

1) Transformação: processo de lise de um micro-organismo, logo, este material genético que está "solto" no meio é captado por uma outra bactéria, e passa a incorporar em seu genoma este novo DNA, que pode ser proveniente de um cromossomo, plasmídio ou bacteriófago. Este processo só é possível quando, na superfície da

bactéria receptora, ocorre síntese de proteínas que torna capaz a ligação do DNA.

- 2) Transdução: integração acidental do DNA de uma bactéria cromossômica ou plasmidial por um determinado bacteriófago durante o desenvolvimento de um processo de infecção celular. Assim, após a lise celular, este bacteriófago efetua ação de vetor, infectando novas células, podendo introduzir o DNA com genes de resistência bacteriana.
- 3) Conjugação: processo no qual é necessário contato físico de uma bactéria com outra, sendo que uma delas será a doadora que transfere por fímbria ou pilus sexual o material genético para a bactéria receptora. O ato de conjugar é geralmente atribuído aos plasmídios, estes podem possuir genes de resistência, passando para a bactéria receptora uma nova característica.
- 4) Transposição: a bactéria necessita de alguns pequenos segmentos de DNA, os chamados transposóns, que apesar de possuírem genes de resistência para até mais de um antibiótico, não têm autorreplicação e necessitam dos replicons, que são partes de DNA com capacidade de duplicação individual. Estes "pulam" dentro da célula entre plasmídios, cromossomos e bacteriófagos, ocorrendo uma variação genética. Estes genes, quando se ligam a segmentos de DNA para fazer sua replicação, podem inserir genes de resistência.

Fatores que contribuem para a resistência bacteriana

De acordo com Casellas²⁰, as bactérias de gerações anteriores expressam a resistência aos antibióticos como um meio de sobrevivência a um ambiente hostil. Fãrina¹⁴ atribui essa resistência a diversos fatores, como: uso inadequado de antimicrobianos, profissionais da saúde mal capacitados, falta de programas de prevenção e controle de contaminação, pouca capacidade laboratorial na introdução/modificação de novos fármacos no combate a resistência, vigilância e regulação inadequadas por parte governamental e privada sobre o uso de antimicrobianos.

Segundo Holmes et al.¹², a transmissão fecal-oral que ocorre geralmente pela falta de saneamento

básico é um fator importante de contaminação com as *Enterobacteriaceae* resistentes. Também relatam que doenças sexualmente transmissíveis como a *Neisseria gonorrhoeae* promovem estirpes resistentes. Para a bactéria *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (MRSA), há o surgimento desta bactéria a partir do tempo de internação dos pacientes em ambiente hospitalar, bem como a contaminação cruzada que ocorre através das mãos dos profissionais de saúde.

Nos hospitais, a contaminação cruzada contribui para a formação de bactérias multirresistentes^{3,29}. Nestes ambientes, esta realidade é mais preocupante, devido aos enfermos estarem imunodeprimidos em unidades críticas; muitos utilizam diversas gerações de antibióticos sem obter o resultado terapêutico adequado³⁰. Medidas como higienização correta das mãos, isolamento e monitoramento dos pacientes infectados, atuação efetiva da comissão de controle de infecção hospitalar (CCIH), cujo objetivo é promover ações para minimizar a ocorrência das infecções hospitalares, são de extrema importância para a não disseminação destes patógenos^{3,29}.

Para Andrade et al.³¹, a vigilância epidemiológica é uma das principais formas de se demonstrar a problemática enfrentada com a resistência, pois, a partir dela, pode-se traçar planos em relação aos riscos para a saúde. Brito e Cordeiro¹³ relatam um declínio no consumo de antibióticos, por causa do controle por parte de agências de saúde. Entre os anos de 2000 e 2009, a França e o Japão apresentaram diminuição de 21% e 15%, respectivamente, no uso de antimicrobianos. No Brasil, a aplicação da Resolução RDC n. 44/2010, que controla a dispensação dos antibióticos, tem contribuído para o consumo racional destes medicamentos.

CONCLUSÃO

A evolução dos quimioterápicos denominados

antibióticos trouxe grande expectativa de vida aos feridos e doentes, porém seu uso generalizado e a falta de controle para as indicações médicas contribuíram para a resistência bacteriana, ocasionando um grave problema mundial de saúde pública.

A maioria dos antibióticos atuais foi descoberta entre as décadas de 1940 e 1960. Após o ano 2000, a introdução de novos antimicrobianos no mercado ocorreu de forma lenta. Esta cronologia mostra a defasagem das indústrias farmacêuticas em pesquisar e extrair novos antibióticos. O alto custo para pesquisar, extrair e colocar o fármaco no mercado, assim como o baixo retorno financeiro para as indústrias farmacêuticas, são fatores para esta desaceleração.

Ao longo do tempo, as bactérias desenvolveram vários mecanismos de defesa, apresentando algumas estirpes extremamente resistentes aos antibióticos. Esta resistência pode ocorrer com: a exposição às drogas, através da mutação genética; pelos plasmídios, que são pequenos fragmentos de DNA que levam a resistência de uma bactéria para outra; através de recombinação gênica pela conjugação, transformação, transdução ou transposição. Existem ainda mecanismos de defesa presentes na célula bacteriana como as porinas e as bombas de efluxo.

Vários profissionais da saúde como médicos, farmacêuticos, enfermeiros e até mesmo a população, estão envolvidos no controle e uso dos antibióticos. A indicação correta, a dispensação fiscalizada, os cuidados padronizados e supervisionados pelos CCIHs nos hospitais, são essenciais para o controle da resistência bacteriana frente aos fármacos. Assim, o conhecimento sobre a resistência bacteriana e seus mecanismos de defesa se faz necessário para adquirir métodos eficazes de prevenção e tratamento contra as infecções multirresistentes.

REFERÊNCIAS

1. Guimarães DO, Momesso L, Pupo MT. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. *Quím Nova* [Internet]. 2010 [citado em 08 abr. 2016]; 33(3):667-79. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422010000300035
2. Couteur PL, Bureson J. Remédios Milagrosos. In: Couteur PL, Bureson J. Os botões de Napoleão: as 17 moléculas de mudaram a história. Rio de Janeiro: Editora Zahar; 2006. p. 167-83.
3. Marquioti CMJ, Lanes LC, Castro GFP. Uso irracional de antibióticos na infância: contribuição do profissional farmacêutico para a promoção da saúde. *Rev Transformar* [Internet]. 2015 [citado em 20 fev. 2016]; 13(3):39-77. Disponível em <http://www.fsj.edu.br/transformar/index.php/transformar/article/view/39>
4. Velásquez J, Hernández R, Pamo O, Candiotti M, Pinedo Y, Sacsquispe R, et al. *Klebsiella pneumoniae* resistente a los carbapenemes: primer caso de carbapenemasa tipo KPC en Perú. *Rev Soc Peru Med Interna* [Internet]. 2013 [citado em 20 fev. 2016]; 26(4):192-6. Disponível em: <http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/spmi/v26n4/pdf/a07v26n4>

5. Dienstmann R, Picoli SU, Meyer G, Schenkel T, Steyer J. Avaliação fenotípica da enzima *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) em Enterobacteriaceae de ambiente hospitalar. *J Bras Patol Med Lab* [Internet]. 2017 [citado em 08 fev. 2017]; 46(1):23-7. Disponível em: <http://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/608/art8>
6. Silva CHPM, Neufeld PM. Bacteriologia e micologia para o laboratório clínico. In: Silva CHPM, Neufeld PM. Rio de Janeiro: Revinter; 2006. p. 18-20.
7. Haraguchi T. Antibióticos: classificação geral. *Rev Bras Med* [Internet] 2000 [citado em 10 mar. 2016]; 57(10):1-19. Disponível em: http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=69
8. Pereira EL, Oliveira AFA. A produção de antibióticos por processos fermentativos aeróbios. *Rev Univ Vale do Rio Verde*. 2016; 14(2):1058-78.
9. Franco JMPL, Menezes CDA, Cabral FRF, Mendes RC. Resistência bacteriana e o papel do farmacêutico frente ao uso irracional de antimicrobianos: revisão integrativa. *Rev e-ciência* [Internet]. 2015 [citado em 01 maio 2016]; 3(2):57-65. Disponível em: <http://www.fjn.edu.br/revista/index.php/eciencia/article/view/64>
10. Macedo MLAP, Cartaxo RS, Almeida TCC, Souza LBS, Santana WJ, Coutinho RDM. Mecanismos de resistência e detecção das beta-lactamases. *Ciênc Biol Saúde* [Internet]. 2005 [citado em 15 jul. 2016]; 7(1):59-63. Disponível em: <http://www.pgskroton.com.br/seer/index.php/JHealthSci/article/view/1618/1550>
11. ANVISA. Antimicrobianos: bases teóricas e uso clínico. [Internet]. [citado em 05 maio 2016]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/servicos/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo1/conceitos.htm
12. Holmes AH, Moore LS, Sundsfjord A, Steinbakk M, Regmi S, Karkey A, et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet* [Internet]. 2016 [citado em 20 jan. 2017]; 387(10014):176-87. Disponível em: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(15\)00473-0/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(15)00473-0/abstract)
13. Brito MA, Cordeiro B C. Necessidade de novos antibióticos. *J Bras Patol Med Lab* [Internet]. 2012 [citado em 23 jul. 2016]; 48(4):1-4. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442012000400002
14. Färina N. Resistencia bacteriana: un problema de salud pública mundial de difícil solución. *Mem Inst Investig Cienc Salud*. 2016; 14(1):04-05.
15. Suffi da Silva F, Manzotti KR, Petroni F. Superbactérias: a evolução da espécie. [Internet]. [citado em 10 fev. 2016]. Disponível em: <http://www.aems.edu.br/conexao/edicaoanterior/Sumario/2013/downloads/2013/1/22.pdf>
16. Mollinedo PMA, Gonzales VC. Bactérias gram negativa. *Rev Act Clin Med* [Internet]. 2014 [citado em 05 abr. 2016]; 49(2):2609-13. Disponível em http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?pid=S2304-37682014001000005&script=sci_abstract
17. Neves PR, Mamizuka EM, Levy CE, Lincopan N. *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente: um problema endêmico no Brasil. *J Bras Patol Med Lab* [Internet]. 2011 [citado em 28 fev. 2016]; 47(4):409-20. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S167624442011000400004&lng=pt&nrm=iso&lng=pt
18. Brooks GF, Jawetz M, Melnick JL, Adelberg EA. Microbiologia médica: um livro médico. Rio de Janeiro, RJ: Mcgraw - Hill Interamericana do Brasil Ltda; 2009. p. 71-84.
19. Possebon MI, Camargo EA. Resistência Bacteriana aos carbapenêmicos. *Rev Bras Med* [Internet]. 2003 [citado em 09 fev. 2017]; 60(6):378. Disponível em: http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?id_materia=2349&fase=imprime
20. Casellas JM. Resistencia a los antibacterianos en América Latina: consecuencias para la infectología. *Rev Panam Salud Publica*. 2011; 30(6):1-10.
21. Culyba MJ, Moc Y, Kohli RM. Targets for combating the evolution of acquired antibiotic resistance. *Biochemistry* [Internet]. 2015 (citado em 25 fev. 2016); 54(23):3573-82. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.biochem.5b00109>
22. Mota RA, Silva KPC, Freitas MFL, Porto WJN, Silva LBG. Utilização indiscriminada de antimicrobianos e sua contribuição a multirresistência bacteriana. *Braz J Vet Res Anim Sci* [Internet]. 2005 [citado em 25 fev. 2016]; 42(6):465-70. Disponível: <http://www.revistas.usp.br/bjvras/article/view/26406/28189>
23. Central da Ciência. Bactérias e a resistência a antibióticos: mecanismos responsáveis. [Internet] [citado em 22 mar. 2016]. Disponível em: <https://centraldaciencia.wordpress.com/2014/11/07/bacterias/>
24. Antonio NS, Oliveira AC, Canesini R, Rocha JR, Pereira REP. Mecanismos de resistência bacteriana. *Rev Cient Eletrôn Med Vet* [Internet]. 2009 [citado em 17 abr. 2016]; 12:1-4. Disponível em: http://faef.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/UuBDHbHjev9rGKV_2013-6-21-11-52-49.pdf
25. Torok ME, Chantratita N, Peacock SJ. Bacterial gene loss as a mechanism for gain of antimicrobial resistance. *Curr Opin Microbiol* [Internet]. 2012 [citado em 20 abr. 2016]; 15(5):583-587. Disponível em: <file:///D:/4%20segundos%20artigos/Bacterial%20gene%20loss%20as%20a%20mechanism%20for%20gain%20of%20antimicrobial%20resistance.html>
26. Oliveira CO, Silva RS. Desafios do cuidar em saúde frente a resistência bacteriana: uma revisão. *Rev Eletrôn Enferm* [Internet]. 2008 [citado em 14 maio 2016]; 10(1):189-97. Disponível em: <http://www.fen.ufg.br/revista/v10/n1/v10n1a17.htm>
27. Moreno KMM. Carbapenêmicos: tipos y mecanismos de resistencia bacterianos. *Rev Med Costa Rica y Centroamericana* [Internet]. 2013 [citado em 09 fev. 2017]; 608(8):599-605. Disponível em: <http://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/608/art8>
28. Fiol FS, Mattos TRF, Groppo FC. Resistência bacteriana. *Rev Bras Med*. 2000; 57(10):1129-40.
29. Velandia DPL, Caycedo MIT, Quiroga CFP. Genes de resistencia en bacilos gram negativos: impacto en la salud pública en Colombia. *Rev Univers Y Salud* [Internet]. 2016 [citado em 10 fev. 2017]; 18(1):190-202. Disponível em: <http://revistas.udenar.edu.co/index.php/usalud/article/view/2735>
30. Wannmacher L. Uso indiscriminado de antibióticos e resistência microbiana: Uma guerra perdida? [Internet]. 2007 [citado em 25 fev. 2016]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/servicos/controle/rede_rm/2007/2_060807/opas_1_uso_indiscriminado.pdf
31. Andrade D, Leopoldo V C, HAAS VJ. Ocorrência de bactérias multirresistentes em um centro de terapia intensiva de hospital brasileiro de emergências. *Rev Bras Ter Intens*. 2006; 18(1):27-33.

Recebido em: 20/12/2016

Aceito em: 25/04/2017