



CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE ANTÔNIO CARLOS
UNIPAC - BARBACENA
CURSO DE BIOMEDICINA

ALICE SALES DA SILVA
ANA CRISTINA RODRIGUES
LÍVIA DA SILVA ASSIS

RESISTÊNCIA BACTERIANA À ANTIMICROBIANOS: UMA REVISÃO
BIBLIOGRÁFICA

BARBACENA
2023

**ALICE SALES DA SILVA
ANA CRISTINA RODRIGUES
LÍVIA DA SILVA ASSIS**

**RESISTÊNCIA BACTERIANA À ANTIMICROBIANOS: UMA REVISÃO
BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentada ao Curso de Biomedicina do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos – UNIPAC, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Me. Hugo Silva Pires

**BARBACENA
2023**

**ALICE SALES DA SILVA
ANA CRISTINA RODRIGUES
LÍVIA DA SILVA ASSIS**

**RESISTÊNCIA BACTERIANA À ANTIMICROBIANOS: UMA REVISÃO
BIBLIOGRÁFICA**

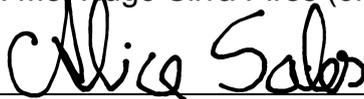
Trabalho de Conclusão de Curso
apresentada ao Curso de Biomedicina
do Centro Universitário Presidente
Antônio Carlos – UNIPAC, como
requisito parcial para obtenção do título
de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Hugo Silva Pires

Entregue em: 23/11/2023



Prof. Me. Hugo Silva Pires (orientador)



Alice Sales da Silva



Ana Cristina Rodrigues



Lívia da Silva Assis

BARBACENA

2023

RESISTÊNCIA BACTERIANA À ANTIMICROBIANOS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Alice Sales Da Silva¹

Ana Cristina Rodrigues¹

Lívia da Silva Assis¹

Hugo Silva Pires²

1 Acadêmico do curso bacharelado em Biomedicina, Centro Universitário Presidente Antônio Carlos-UNIPAC, Barbacena-MG.

2 Professor orientador do curso de Biomedicina, Biólogo, Centro Universitário Presidente Antônio Carlos-UNIPAC, Barbacena-MG.

RESUMO

A resistência bacteriana refere-se à capacidade que os microrganismos têm de resistirem a ação dos antimicrobianos, elas têm a capacidade de se multiplicarem quando utilizado antimicrobianos em altas doses no tratamento de infecções. Segundo o documento de relatório britânico 700 mil pessoas morrem a cada ano no mundo devido a infecções causadas por bactérias resistentes apontando um cenário global preocupante colocando em risco a saúde dos seres humanos. O objetivo deste estudo é abordar sobre o tema resistência bacteriana à antimicrobianos com propósito de detalhar seus mecanismos de ação e tipos de resistências. A metodologia utilizada nessa obra trata-se de uma revisão bibliográfica por meio de pesquisa de artigos científicos. Os resultados mostram que o uso excessivo de antimicrobiano pode causar falha na resposta clínica gerando uma maior gravidade da doença, tornando-se essencial que o uso e a prescrição dos antimicrobianos seja irracional para que diminua os casos de bactérias resistentes.

Palavras-chave: Resistência, antimicrobiano, bactéria, mecanismo de ação.

ABSTRACT

Bacterial resistance refers to the ability of microorganisms to resist the action of antimicrobials. They have the ability to multiply when antimicrobials are used in high doses to treat infections. According to the British report document, 700,000 people die every year in the world due to infections caused by resistant bacteria, pointing to a worrying global scenario putting the health of human beings at risk. The objective of this study is to address the topic of bacterial resistance to antimicrobials with the purpose of detailing their mechanisms of action and types of resistance. The methodology used in this work is a bibliographical review through research of scientific articles. The results show that excessive use of antimicrobials can cause failure in the clinical response, generating greater severity of the disease, making it essential that the use and presentation of antimicrobials is irrational to reduce cases of resistance bacteria.

Keywords: Resistance, antimicrobial, bacteria, mechanism of action.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	5
2	METODOLOGIA	6
3	DESENVOLVIMENTO	9
3.1	Contexto histórico	9
3.2	Farmacodinâmica dos antimicrobianos	10
3.2.1	<i>Inibição na síntese de ácidos nucléicos</i>	11
3.2.2	<i>Interferência no metabolismo celular</i>	11
3.2.3	<i>Desorganização na membrana celular</i>	12
3.2.4	<i>Inibição da síntese proteica</i>	12
3.2.5	<i>Inibição da síntese de parede celular</i>	12
3.3	Definição de resistência bacteriana	12
3.4	Resistência e saúde dos seres humanos	13
3.5	Mecanismo de resistência	14
3.5.1	Mecanismos de resistência microbiana frente aos antimicrobianos	15
3.5.1.1	<i>Alteração da permeabilidade celular</i>	16
3.5.1.2	<i>Remoção dos antimicrobianos por Bombas de efluxos</i>	17
3.5.1.3	<i>Alteração sítio de ação dos antimicrobianos</i>	17
3.5.1.4	<i>Inativação ou modificação enzimática do agente antimicrobiano</i>	18
3.6	Mecanismos de transferência de genes	18
3.6.1	<i>Transformação</i>	19
3.6.2	<i>Conjugação</i>	19
3.6.3	<i>Transdução</i>	19
3.7	Análise laboratorial para diagnóstico das bactérias	19
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS	23
	REFERÊNCIAS	24

1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas a utilização de antimicrobianos vem se tornando o medicamento mais prescrito no mundo, uma vez que, tem como finalidade tratar infecções bacterianas. Os antimicrobianos atuam sobre as bactérias patogênicas que podem gerar infecção no corpo causando uma lise na sua parede celular, tendo a ação direta nesses organismos e alterando a sua estrutura ou a capacidade de se dividirem. O seu uso no mundo vem selecionando uma crescente variação de cepas de bactérias onde elas são adaptáveis por seleção e podem sofrer mutações genéticas¹.

As bactérias desenvolvem diferentes mecanismos de resistência que pode ocorrer devido a uma mudança na permeabilidade da membrana celular que impede a entrada do antimicrobiano na célula ou faz com que ele seja bombeado para fora da célula; aquisição da capacidade de degradar ou inativar o antimicrobiano ².

A modificação ocorrente nos genes pode surgir a partir de duas maneiras: mutações gênicas aleatórias e aquisição de material genético. Com as alterações de material genético aleatórias nota-se que os genes resistentes englobam o DNA de plasmídeos denominados transpostos, que se movem entre os cromossomos e resultam na resistência bacteriana. Na forma de aquisição de material genético resistente um gene transportado provoca alterações no local-alvo onde o fármaco atua para combater a bactéria, codificando enzimas capazes de interferir na ligação dos antimicrobianos a esses locais³.

A administração dos antimicrobianos devem ser utilizados somente quando houver infecção bacteriana no indivíduo, pois sua utilização de forma incorreta pode gerar efeitos colaterais podendo haver o agravamento das infecções onde ocorre a eliminação das bactérias mais sensíveis e as mais resistentes permanecem no corpo do indivíduo, que são as chamadas superbactérias⁴.

Nesse contexto o objetivo desta obra foi de realizar uma revisão bibliográfica narrativa descritiva no intuito de ressaltar a problemática da resistência bacteriana aos antimicrobianos apontando os mecanismos de ação que estão envolvidos e a sua importância sobre como o ser humano vem contribuindo para acelerar o processo de resistência das bactérias, colocando em risco o tratamento clínico contra infecções bacterianas.

2 METODOLOGIA

Nesta pesquisa foi realizada uma revisão bibliográfica de literatura científica acerca dos principais meios de resistência bacteriana que são capazes de interferir na ação dos antimicrobianos. A busca bibliográfica foi realizada por meio de pesquisa de artigos científicos nos seguintes bancos de dados: literatura latino-americana e do caribe em ciências da saúde (*Lilacs*), PubMed e Scielo. Foram selecionadas publicações realizadas no período de 2015 a 2022 obtidas na língua português (nacional) e inglês. Como descritores foram utilizados os termos como: “resistência”, “bactéria”, “antimicrobiano” e “mecanismo de ação”.

Foram iniciados estudos embasados em busca qualitativa com tópicos direcionados ao tema com objetivo de identificar pontos relevantes citados por cada autor. Para critérios de inclusão foram selecionados os artigos que apresentaram maior relevância para elaboração deste estudo de acordo com o tema proposto.

Para a exclusão foram levados em consideração os artigos com duplicidade, acesso restrito, publicações sem aderência ao objetivo da pesquisa e aqueles que não atenderam aos critérios de inclusão.

Os dados desta pesquisa foram relatados no formato de revisão bibliográfica e os artigos e livros selecionados estão descritos no quadro 1.

Quadro 1: Dados gerais dos artigos e livros utilizados na revisão de bibliográfica

TÍTULO	AUTOR (ES)	ANO DE PUBLICAÇÃO	REVISTA, UNIVERSIDADE OU EDITORA
Resistência Bacteriana a antibióticos: uma revisão	Rocha	2021	IF Goiano
Mecanismos de resistência frente aos fármacos	Lima, Benjamin, Santos	2017	BVS
Resistência bacteriana aos antimicrobianos: uma revisão dos principais espécies envolvidas no processo infecciosos	Abrantes, Nogueira	2021	RBAC

Resistência bacteriana devido a utilização inadequada de antimicrobianos	Madeira, Peçanha Conrado, Cardoso, Fragoso	2022	Uninter
Uso indiscriminado de antibióticos e as resistências bacterianas	Garcia, Comarella	2021	Faculdade multivix
Resistência bacteriana a antibióticos: uma breve revisão	Zagonel, Ogliari	2020	Editora realize
Resistência bacteriana aos antibióticos e saúde pública: uma breve revisão de literatura	Costa, Junior	2017	Estação Científica (UNIFAP)
O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre sua evolução	Loureiro, Roque, Rodrigues, Herdeiro, Ramalheira	2016	Revista portuguesa de saúde pública
Mecanismos de expressão de resistência aos antibióticos e saúde pública	Dalmolim, Nakano, Marcusso, Ceranto Cogo, Melo e Zarbeto	2022	BVS
Resistência bacteriana pelo uso indiscriminado de antibióticos: uma questão de saúde pública	Oliveira, Pereira, Zamberlam	2020	Revista Ibero-Americana de Humanidades, ciências e educação
O uso indiscriminado de antibióticos e a importância da intervenção farmacêutica na antibioticoterapia	Barbosa	2021	Centro Universitário Atenas
Microbiologia clínica para controle de infecção relacionada à assistência à saúde	Melhem, Maffei, Levy, Schreiber	2020	Anvisa

Atualidades em resistência bacteriana:Uma revisão bibliográfica	Trancoso, Alencar	2020	Revista Faculdade medicina de Teresópolis
Genes bacterianos de resistência no meio ambiente	Junior,Plazas	2018	Revista Unilago
Práticas de Microbiologia	Vermelho	2019	Editora Guanabara
Avaliação do potencial antimicrobiano de estrato hidroalcolico e aquoso da espécie <i>Anadenauthera Colubrina</i> frente à bactérias gram negativas e gram positiva	Araújo	2015	UNIFAP

Fonte: Realizado pelos autores.

3 DESENVOLVIMENTO

3.1 Contexto histórico

Os antimicrobianos são denominados como um “composto produzido por um microrganismo que mata ou inibe o crescimento de outra bactéria”. Atualmente, considera-se antimicrobiano como todo tipo de droga (sintética ou natural) capaz de tratar infecções bacterianas⁵.

Os antimicrobianos possuem uma história que remonta a milhares de anos, desde o uso de substâncias naturais como o alho e mel para tratar infecções. Durante década de XVI, com a invenção dos microscópios, a partir dos experimentos feitos, descobriram os microrganismos, onde pensaram que esses podiam ser os “seres fantasmas” causadores dos tantos males da época, que matavam milhares de pessoas. Com base nisso, milhares de estudos foram desenvolvidos para o combate aos denominados microrganismos incluindo bactérias, fungos, vírus, entre outros⁶.

O grande marco se deu em 1928, com a descoberta da Penicilina, pelo pesquisador Alexandre Fleming, onde ele observou que em sua placa de cultura de estafilococos havia ocorrido uma contaminação por um fungo do gênero *Penicillium notatum* que conseqüentemente inibiu o crescimento de novas bactérias. No entanto, por questões de condições meteorológicas da época que não eram favoráveis, dificultou a reprodutibilidade dos experimentos e atraso no desenvolvimento dos antimicrobianos. Com avanço da segunda guerra mundial, dez anos depois da descoberta do Fleming, os pesquisadores perceberam que havia uma necessidade de uma solução no tratamento de infecções, devido a guerra ser inevitáveis à ferimentos e com ela vinham as infecções bacterianas⁷.

A partir disso eles produziram a Penicilina em grandes quantidades o que foi muito utilizada contra estafilococos e estreptococos que são grandes causadores de pneumonia, infecções aéreas superior e septicemia etc. Posteriormente, outros antimicrobianos, foram desenvolvidos a partir de microrganismos ou sintetizados quimicamente diferenciando em seu mecanismo de ação, onde podem ser bactericidas (matam as bactérias) ou bacteriostáticos (inibem o crescimento bacteriano) como podemos observar na figura 1 as classes de antimicrobianos⁶.

Quadro 2: Tabela das principais classes e grupos de compostos antimicrobianos

Classe	Grupo	Subgrupo	Exemplo
B- Lactâmicos	Penicilinas	Benzil-penicilinas	Fenoximetilpenicilina
		Isoxazolipenicilinas	Oxacilina
		Aminopenicilinas	Amoxicilina
		Carboxipenicilinas	Carbenicilina
		Acilaminopenicilinas	Piperacilina
		Cefazolina	Cefazolina
	Cefalosporinas	Grupo Cefuroxima	Cefuroxima
	Carbepenemas	Grupo Cefotaxima Cefalexina	Cefotaxima Cefprozil Meropenem
Tetraciclina	-	-	Doxiciclina
Aminoglicosídeos	-	-	Gentamicina 1C
Macrolídeos			Eritromicina A
Glicopeptídeos			Vancomicina
Sulfonamidas			Sulfametoxazol
Quinolonas			Ciprofloxacina

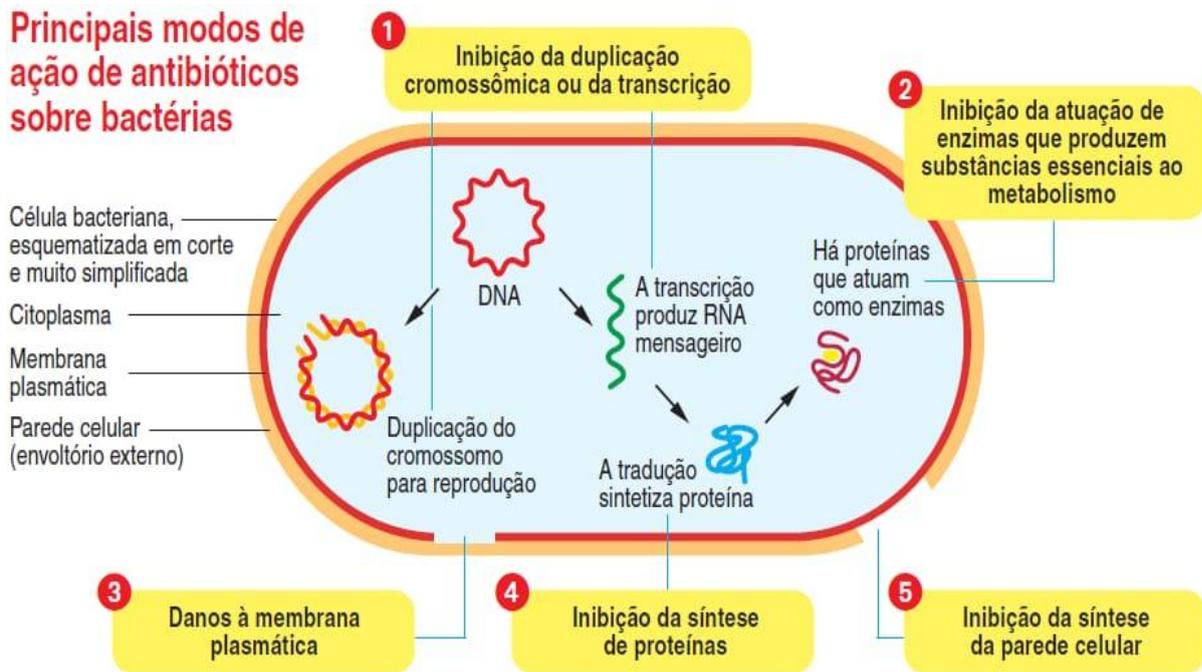
Fonte: Adaptado de Kümmerer, (2009)

Assim como as bactérias são potentes agentes etiológicos capazes de gerar infecção nos indivíduos, também conseguem criar uma resistência aos antimicrobianos; substâncias que deveriam ser usadas para causar sua eliminação, elas conseguem superar a ação do remédio, fazendo com que ele não tenha domínio inibitório de sua capacidade infecciosa⁸.

3.2 Farmacodinâmica dos antimicrobianos

Em geral, os antibióticos afetam a fisiologia e a bioquímica das bactérias, tendo como ação farmacodinâmica na inibição da síntese de DNA e RNA, interferência no metabolismo celular, desorganização na membrana celular, inibição da síntese proteica e inibição da síntese da parede celular como podemos ver na figura 1⁴.

Figura 1: Farmacodinâmica dos antimicrobianos



Fonte: Barcellos (2020)

3.2.1 Inibição na síntese de ácidos nucleicos

Temos como exemplo de antimicrobianos desses mecanismos de ação as quinolonas como ciprofloxacina, norfloxacina e ofloxacina que inibem as enzimas girase e topoisomerase IV que atuam no processo de replicação do DNA. E tem a rifampicina que atua na inibição do RNA polimerase, que é responsável pelo processo de transcrição, impedindo a produção de enzimas do RNAm e consequentemente as proteínas⁷.

3.2.2 Interferência no metabolismo celular

Atuam na formação do folato que é um cofator necessário para a síntese de DNA e RNA. Sulmonamidas e trimetoprina possuem esse tipo de mecanismo de ação, onde ambos atuam juntos, porém em etapas diferentes do metabolismo. As sulfonamidas atuam bloqueando a enzima diidropturivato síntese e a trimetoprina inibe a diclofato hidretase. Com esse bloqueio não se forma o metilenotetrahidrofolato, que é um importante cofator para a formação das bases dos ácidos nucleicos⁹.

3.2.3 Desorganização da membrana celular

A desorganização ocorre devido a ação dos polimixinas que são moléculas anfipáticas tensoativas que interagem com as moléculas de polissacarídeos que estão presentes na membrana externa. Levando o magnésio e cálcio necessário para que haja estabilidade da membrana, alterando sua permeabilidade e causando vazamento do conteúdo intracelular ⁷.

3.2.4 Inibição da síntese proteica

Os ribossomos são organelas celulares que são constituídos pelas subunidades 130s e 50s, onde ocorre a síntese das proteínas, onde os fármacos tetraciclina, aminoglicosídeos, cloranfenicol, macrólitos, lincosamida e oxazolinidonas; atuam ligando a uma das subunidades formadoras do ribossomo inibindo ou modificando o processo de síntese de proteínas impedindo o crescimento bacteriano⁷.

3.2.5 Inibição da síntese de parede celular

Nesse mecanismo de ação os antimicrobianos atuam na síntese do peptidoglicanos, impedindo a sua síntese. Temos como exemplo os β -lactâmicos que são a penicilina e as cefalosporinas, que inibem enzimas necessárias para a formação do peptidoglicano; a bacitracina que bloqueia a passagem do pirofosfato-bactoprenol à fosfobactoprenol que é um importante precursor da síntese de parede celular e carregador de membrana associado a processos anabólicos em gram positivos⁷.

3.3 Definição de resistência bacteriana

A resistência bacteriana ocorre quando as bactérias desenvolvem a capacidade de resistir aos efeitos dos antimicrobianos no organismo, geralmente isso ocorre devido ao seu uso inadequado, suspensão no tratamento dos antimicrobianos antes do tempo necessário e utilizar a medicação sem prescrição médica. As bactérias são consideradas os seres mais abundantes no planeta onde podem ser encontradas em todos os ambientes, desde a matéria orgânica em processo de decomposição, até no interior dos organismos que realizam simbiose. Existem bactérias que são maléficas

para a saúde humana, podendo causar patologias colaborando assim para o adoecimento e até mesmo ocasionando a morte¹.

A resistência aos antimicrobianos se desenvolve como um natural consequência de habilidade da população bacteriana de se adaptar. Tal resistência ocorre quando o DNA sofre mutações, transformando seus plasmídeos que interferem diretamente na ação do antimicrobiano. Com a imunidade que a bactéria adquire, é necessário introduzir outros tipos de antibióticos em que ela ainda não adquiriu resistência¹.

No século XIX Louis Pasteur com os seus experimentos, levantou a hipótese desses microrganismos serem patogênicos. Nessa mesma época Robert Koch isolou microrganismos responsáveis pela tuberculose, cólera e febre tifoide. Paul Ehrlich conhecido como o pai da quimioterapia trabalhou nas primeiras substâncias químicas capazes de inibir a proliferação dessas bactérias, com toxicidade tolerável ao hospedeiro².

As infecções bacterianas em todo o mundo são responsáveis pelo uso exagerado de medicamentos da categoria antimicrobiana. Os microrganismos são capazes de desenvolver mecanismos para que os fármacos não gerem o efeito esperado. Atualmente, é possível observar a existência de diferentes espécies bacterianas que produzam efeitos locais e sistêmicos, que tem aumentado seu espectro de resistência com o passar dos anos, como os cocos gram positivos, bacilos gram negativos e bacilos álcool-ácido-resistente (BAAR), bacilos fermentados ou não de glicose e bactérias de vários outros grupos⁴.

Hoje, a superbactéria costuma ser um dos principais assuntos debatidos em diversos países desenvolvidos. No momento as bactérias resistentes estão presentes principalmente no ambiente hospitalar, onde estão os pacientes mais vulneráveis. Apesar das melhorias na saúde pública e nos hospitais, as infecções continuam atacando os pacientes hospitalizados. Alguns fatores colaboram para a infecção nesses pacientes, dentre eles está a baixa imunidade dos pacientes, técnicas invasivas e aumento da variedade dos procedimentos hospitalares⁹.

3.4 Resistência e saúde dos seres humanos

Na saúde pública a resistência bacteriana se torna um grande risco para a qualidade da vida humana, que foi conquistada no decorrer dos anos graças ao

avanço da microbiologia, da farmácia e da medicina, além de comprometer os orçamentos do sistema de saúde público ou privado, intensificando outro problema de grande relevância: as infecções, em ênfase aos hospitais⁷.

É de responsabilidade da saúde pública criar, aplicar e fiscalizar medidas preventivas e de conscientização nas redes de saúde e nos hospitais, visando colaborar para o combate do desenvolvimento da resistência microbiana aos antimicrobianos¹⁴.

Segundo Oliveira e Silva, as infecções hospitalares estão associadas as falhas nos procedimentos de biossegurança, tais como: a utilização de equipamentos de proteção individual (EPI), lavagem de mãos, técnicas de assepsia, ineficiência dos controles microbiológicos e de vigilância dos pacientes sob risco de infecção causada por patógenos resistentes, a falta de isolamento inapropriado para os pacientes contaminados, carência e/ou deficiência do serviço de atenção farmacêuticas quanto as prescrições médicas e de atenção aos pacientes usuários dos antimicrobianos, e que não recebem do profissional farmacêutico as orientações sobre a sua patologia e a prescrição do fármaco, sua concentração, forma de uso, forma de armazenamento do medicamento e a duração do tratamento⁷.

Tais fatores citados resultam em complicações clínicas para a recuperação dos pacientes, riscos para os pacientes que foram acometidos por alguma doença crônica e os imunossuprimidos, gerando um maior número de óbitos nos hospitais que podem tornar-se reservatórios de patógenos expostos a muitas pessoas susceptíveis de contrair doenças causadas por ele⁷.

3.5 Mecanismo de resistência

A resistência bacteriana pode ser transmitida de bactéria para bactéria, tornando os antimicrobianos menos eficazes, tal fator tem contribuído para uma crescente preocupação, onde o desenvolvimento de novos antimicrobianos, a prescrição, o uso consciente e responsável e as práticas adequadas para seu manuseio são fundamentais para o tratamento de infecções bacterianas¹.

Os mecanismos de resistência ocorrem de maneira intrínseca, que é quando as bactérias já possuem o gene que tem as informações que vai expressar o mecanismo responsável pela ineficácia do antimicrobiano. Também pode ocorrer de maneira adquirida que se dá quando as bactérias adquirem as características por

fatores externos, seja por consequência de mutações em genes cromossômicos ou de aquisição de elementos genéticos móveis, como plasmídeos e transposons que contenham genes associados à resistência, acontecendo a propagação dos genes resistentes para outras proles bacterianas^{9,10}.

A estrutura bacteriana possui uma parede celular que protege a membrana plasmática e que é frágil. Com tudo a sua principal função é impedir a ruptura das células bacterianas e contribui para o grau de patogenicidade, sendo alvo de ação de alguns antimicrobianos. Essa estrutura é utilizada para ajudar na diferenciação dos diversos tipos de bactérias existentes, estando dividida em dois grandes grupos: gram positivas e gram negativas².

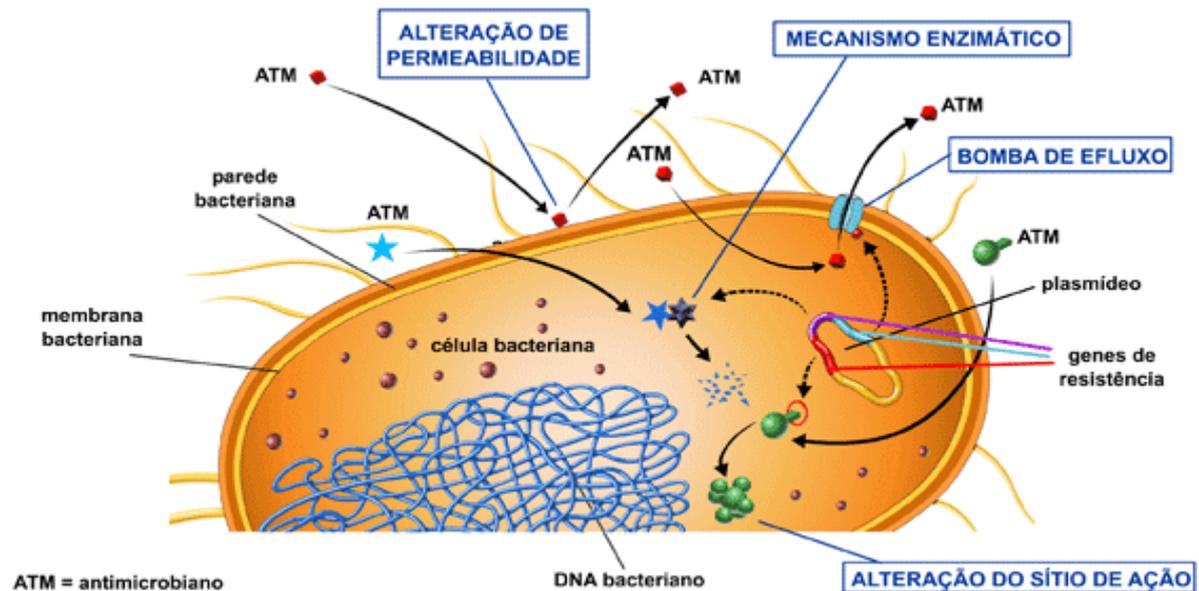
As bactérias gram positivas têm em sua parede celular várias camadas peptidoglicanas, tornando-as mais rígidas e espessas, devido a essa característica as bactérias gram positivas são mais susceptíveis a penicilinas. Elas possuem ácidos subdivididos em ácidos lipoteicoicos e ácidos teicoicos da parede, ambos estão ligados à camada peptidoglicano. A presença de polissacarídeos na parede celular das gram positiva confere a diferenciação clínica para os vários tipos de patógenos².

Já as bactérias gram negativas têm a sua parede celular composta por: 1) membrana plasmática, que é formada por fosfolipídeos, proteínas e enzimas; 2) espaço periplasmático, onde contém uma fina camada de peptidoglicano que é rico em enzimas hidrolíticas (fosfatases, nucleases, proteases e lipases) e em proteínas de transporte; 3) membrana externa, que recobre a bactéria e age como uma barreira de exclusão impedindo a entrada das macromoléculas; 4) lipopolissacarídeo, é constituído por um lipídio A, um núcleo ou região central R e antígeno O. Essas moléculas são ativadoras das respostas imunes².

3.5.1 Mecanismos de resistência microbiana frente aos antimicrobianos

Os principais mecanismos de resistência aos antimicrobianos são alteração da permeabilidade celular, bombas de efluxo, alterações no sítio de ação dos antimicrobianos e inativação enzimática do agente antimicrobiano como podemos visualizar na figura 2.

Figura 2: Representação dos principais mecanismos de resistência bacteriana



Fonte: Rang e Dale (2016)

3.5.1.1 Alteração da permeabilidade celular

É essencial para que o antimicrobiano tenha como acesso o seu sítio de ação, pois precisam atravessar a parede celular e chegarem até o meio intracelular. Essa alteração leva a diminuição da concentração do antimicrobiano no interior da célula bacteriana⁹.

Em virtude da conformidade da parede celular externa das bactérias gram negativas terem uma camada mais fina de polissacarídeos, ou seja, do que as gram positivas, essa resistência se dá apenas nas bactérias gram negativas, estes são intrinsecamente resistentes a antimicrobianos como por exemplo: a penicilina, eritromicina, clindamicina e vancomicina¹¹.

Na parede externa das bactérias gram negativos temos uma estrutura chamada de porina que são pontuadas como primeira linha de defesa contra moléculas tóxicas, onde controlam a entrada de substâncias nas bactérias, como por exemplo os β -lactâmicos. Essas estruturas são capazes de formar canais constituídos de água no seu interior, o que permite a difusão passiva de solutos hidrofílicos através da membrana externa²⁹.

Algumas bactérias em particular desenvolvem resistência bacteriana adquirida a certos antimicrobianos por meio de mutações nos genes codificadores ou reguladores de determinadas porinas, ocasionando à sua redução dos níveis de

expressão ou alteração de suas estruturas. Temos como exemplo o desenvolvimento de resistência da bactéria *Pseudomonas aeruginosa* ao imipenem que ocorre devido a mutações do gene que codifica a porina onde a diminuição ou ausência da expressão dessas porinas vai conferir resistência de baixo ou moderado nível ao imipenem^{9,12}.

3.5.1.2 Remoção dos antimicrobianos por Bombas de efluxos

Esse sistema de efluxos são mecanismos naturais das bactérias, codificadas por genes cromossômicos, que tem como objetivo excretar as substâncias tóxicas de dentro das bactérias para o meio extracelular. Alguns desses sistemas são específicos para um determinado substrato e outros podem expulsar uma gama de substratos distintos de antimicrobianos^{9,12}.

Neste contexto a resistência acontece quando há aumento da atividade desse mecanismo ou por aumento dos sítios levando a causar resistência simultânea a diferentes classes de antimicrobiano (multirresistência). Temos como exemplo o sistema de efluxo MexAB-OprM de *P. aeruginosa*, que através desse mecanismo gera resistência aos β -lactâmicos, quinolonas, tetraciclina e cloranfenicol^{2,12}.

3.5.1.3 Alteração sítio de ação dos antimicrobianos

Os antimicrobianos se ligam ao um alvo específico na célula bacteriana para realizar a sua ação, onde pode se ligar a um ou mais sítios bacterianos. Alterações nesses sítios ocasionados por mutações em genes que codificam as proteínas-alvo, levando a ausência, alteração da estrutura ou da expressão do sítio de ação; ou por aquisição de genes que codificam alguma proteção ao sítio de ação^{9,12}.

Dessa forma a bactéria se torna resistente ao antimicrobiano, como por exemplo alteração no sítio de ligação nas polimixinas por mutações em genes cromossômicos ou aquisição de genes plasmidiais (*mcr*), a porção do lipídeo A do lipolissacarídeo das bactérias Gram-negativas sofre redução nas cargas negativas, diminuindo ou impedindo a ligação das polimixinas que são antimicrobianos catiônicos, ao seu alvo^{9,12}.

3.5.1.4 Inativação ou modificação enzimática do agente antimicrobiano

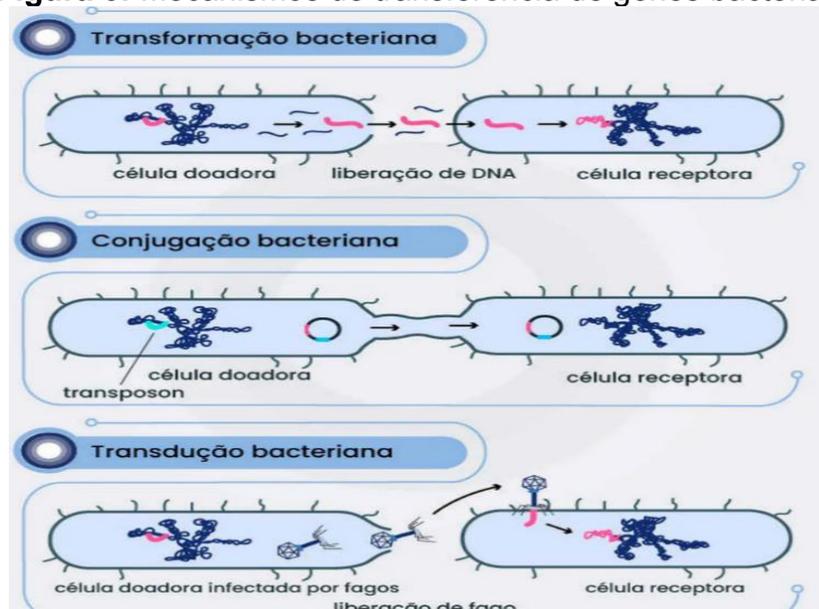
As enzimas podem degradar ou modificar antimicrobianos de diferentes classes, esse mecanismo ocorre principalmente nos bacilos gram negativos. Existem três estratégias químicas que as enzimas utilizam para promover a inativação do antimicrobiano: mecanismos de oxidação (que ocorre com as tetraciclinas), hidrólise (que ocorre principalmente com os β -lactâmicos) e transferência de grupos químicos (que ocorre em diferentes classes de fármacos) que inclui também fenômenos como fosforilação, glicosilação, ribosilação e transferência de grupos thiol, são bastantes comuns causando resistência aos aminoglicosídeos, cloranfenicol e macrolídeos, por exemplo¹².

3.6 Mecanismos de transferência de genes

Diversos mecanismos estão envolvidos na transferência dos genes de resistência bacteriana. O material do DNA pode ser transferido entre microrganismos da mesma espécie ou de espécies diferentes. A transferência horizontal é responsável pela disseminação de uma variedade de genes de resistência à antimicrobianos⁶.

Os processos básicos da transferência de genes horizontal envolvem a transformação, conjugação e a transdução como podemos ver na figura 3¹⁴.

Figura 3: Mecanismos de transferência de genes bacterianos



Fonte: Rang e Dale (2016)

3.6.1 Transformação

É quando a bactéria obtém DNA exógeno de meio externo até mesmo de outras bactérias. Mas para que isso ocorra a bactéria receptora precisa estar em “estado de competência”, ou seja O DNA livre e este precisa ser integrado ao DNA cromossômico para que fique estável ¹⁴.

3.6.2 Conjugação

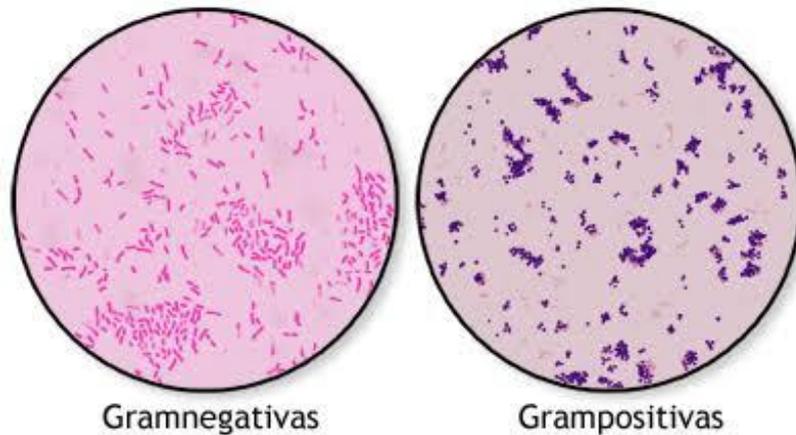
Ocorre quando as bactérias por contato físico através de um *pilus* sexual especializado trocam pequenas porções do material genético, mediada por plasmídeos onde vai transferir fitas de DNA plasmidial para célula receptora. Ao final do processo, as duas células bacterianas terão uma cópia do plasmídeo conjugativo completo¹².

3.6.3 Transdução

Esse mecanismo envolve os bacteriófagos ou fagos que desempenham um papel na disseminação do DNA entre as bactérias de forma a provocar lise celular efetuando sua ação de vetor, infectando novas células com DNA com genes de resistência²¹².

3.7 Análise laboratorial para diagnóstico das bactérias

Com o passar dos anos e o avanço da ciência e da tecnologia na saúde foram criados antibióticos que são capazes de inibir a multiplicação bacteriana. O diagnóstico de doenças causadas por bactérias é feito através de alguns procedimentos, sendo que, o tempo de desenvolvimento dos antimicrobianos varia de acordo com a especificidade de cada agente infeccioso. O diagnóstico definitivo é feito pelo isolamento e identificação do agente bacteriano, através de materiais clínicos que foram coletados de forma adequada no sítio da infecção, a partir do exame bacteriológico (bacterioscopia) e/ou cultura como podemos ver na figura 4 onde as bactéria gram negativas se coram de rosa e as gram positivas se coram de roxo¹³

Figura 4: Exame bacteriológico

Fonte: Medlineplus, 2022

Os meios de cultura são produtos químicos e são fundamentais para a microbiologia, pois permitem que os microrganismos cresçam e se desenvolvam em condições adequadas. Esses meios podem ser sólidos, semissólidos ou líquidos, fazendo um ambiente propício para a atividade microbiana¹⁵

Ao selecionar o meio de cultura é importante considerar os requisitos nutricionais específicos do microrganismo em questão, bem como as condições ambientais. Esses meios de cultura podem ser preparados com uma variedade de componentes, tais como: sais e minerais, açúcares, aminoácidos e água. Quando usados para a microbiologia, os meios de cultura têm a finalidade de isolamento e a identificação de microrganismos e a monitoração do crescimento microbiano e são utilizados para estudar bactérias, fungos e vírus¹⁵.

O exame bacteriológico é feito pelo cultivo das bactérias através do meio não seletivo, dando nutrientes considerados fundamentais que contribuam para o crescimento das diferentes espécies bacterianas, e o meio de cultivo seletivo é realizado pelo isolamento das bactérias entéricas patogênicas, sendo eles: Agar MacConkey, os sais biliares e o cristal violeta que inibem os microrganismos considerados como gram positivos, tendo como substrato a lactose. Caso haja a fermentação da lactose as colônias terão cor rosadas, se não houver a fermentação as colônias não serão coradas, esse meio favorece o crescimento da Salmonella e da Shigella. Agar verde brilhante apresenta como substrato a lactose ou a sacarose, inibindo as bactérias gram positivas. Quando não ocorre a fermentação desses açúcares as colônias apresentam coloração vermelha, caso haja a fermentação a cor

será verde-amarelada, sendo esse meio muito utilizado para o isolamento da *Salmonella*¹³.

O Ágar Nutriente é um meio não seletivo e não diferencial, e é usado para cultivar uma variedade de microrganismos não exigentes. O Ágar Sangue é um meio enriquecido e diferencial, é utilizado para cultivo de bactérias fastidiosas e para a observação da hemólise. O caldo enriquecido suporta o crescimento de uma grande variedade de microrganismos, incluindo os anaeróbicos¹⁶. O Ágar Entérico de Hektoen é um meio utilizado para o isolamento dos bacilos gram negativos. Esse meio é um inibidor de sais biliares, tendo como substrato a lactose e a salina, os microrganismos que fermentam estão propícios a desenvolver colônias de cor verde e verde azuladas⁸¹³.

A técnica de reação polimerase em cadeia (PCR) é utilizada para a detecção de bactérias como *Escherichia coli* enterotoxigenica e *Shigella*, graças a essa técnica é possível a detecção de possíveis patógenos que são isolados (completar)². O exame histopatológico de Ziel-Neelsen é capaz de detectar os bacilos álcool-ácido-resistentes, sendo um método utilizado para a análise de microbactérias em materiais clínicos, contribuindo para o diagnóstico¹³. Todas as técnicas laboratoriais, desde as convencionais para os mais modernos fazem parte da rotina institucional a fim de conter a disseminação de bactérias multirresistentes¹¹.

Depois de reconhecer e analisar a bactéria é realizado um exame de grande importância, o teste de sensibilidade aos antimicrobianos (TSA) que vai auxiliar a equipe que presta assistência ao paciente no direcionamento da terapia antimicrobiana e a estabelecer o perfil microbiológico\epidemiológico da instituição que auxilia na prescrição médica¹².

O TSA pode ser desenvolvido através de método qualitativo se baseia em disco difusão, onde vai indicar apenas se o microrganismo é resistente, sensível ou intermediário (necessitando exposição ao fármaco). Esse teste é realizado no meio ágar Mueller-Hinton onde se semeia a bactéria e logo depois é colocado discos de papel impregnados com antimicrobianos na placa de cultura. O antimicrobiano se difunde no meio de cultura a partir do disco de forma radial e, dependendo de sua atividade frente à bactéria, ocorre a formação, ou não, de um halo de inibição ao redor do disco, que é medida em milímetros. A interpretação do diâmetro desse halo é feita conforme os pontos de corte estabelecidos pelos comitês de padronização do TSA (EUCAST/BrCAST) para todos os antimicrobianos como podemos ver na figura 4¹².

Figura 5: A- Leitura do halo de inibição do TSA; B- placa de teste de disco-difusão



Fonte:Brasil,2020¹²

Nos últimos anos, a ocorrência e a disseminação de microrganismos multirresistentes aumentou consideravelmente no mundo todo, e isso tem levado a comunidade médica e a órgãos governamentais a dotarem medidas mais eficazes no controle e prevenção desses microrganismos, e é aí que o exame de tsa entra, pois ele detecta a multirresistência através da sua avaliação criteriosa gerando dados que auxiliam no direcionamento da terapia antimicrobiana e dando indícios dos possíveis mecanismos de resistência que estão envolvidos ⁵.

O Teste de sensibilidade aos antimicrobianos(TSA) além de indicar se o microrganismo é sensível ou resistente, ele determina a concentração do agente antimicrobiano capaz de inibir o crescimento bacteriano visível in vitro. Tal exame é de suma importância para o tratamento de cada indivíduo, pois com os dados que ele nos fornece é possível tratar o paciente de maneira adequada e evitando mecanismos de resistência que a bactéria pode criar no organismo da pessoa além de evitar possíveis mortes futuras¹².

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considera-se por meio da revisão bibliográfica que com a descoberta dos antimicrobianos e a evolução da medicina acreditava-se que infecções bacterianas não seria mais uma ameaça de vida, entretanto logo foi possível perceber que as bactérias eram capazes de desenvolver mecanismos para se protegerem dos antimicrobianos. O seu uso em excesso e a falta de controle para as indicações médicas contribuíram para a perda da eficiência dos antimicrobianos, ocasionando um grave problema de saúde pública.

O alto custo para pesquisar, extrair e colocar o fármaco no mercado, assim como o baixo retorno financeiro para as indústrias farmacêuticas, são fatores que contribuem para a desaceleração da existência de novos fármacos.

Ao longo do tempo, as bactérias desenvolveram vários mecanismos de defesa, apresentando algumas linhagens resistentes aos antimicrobianos. Essa resistência pode ocorrer com: a exposição as drogas; através de mutação genética; pelos plasmídeos (que são pequenos fragmentos de DNA que levam a resistência de uma bactéria para outra); e através da recombinação genica. E existem ainda os mecanismos de defesa presentes na célula bacteriana como as porinas e as bombas de efluxo.

Por fim, concluímos com este presente estudo que vários profissionais da área de saúde como médicos, farmacêuticos, enfermeiros e até mesmo a população estão envolvidos no controle e no uso dos antimicrobianos. A indicação correta e os cuidados 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 Rocha EJO. Resistência Bacteriana a antibióticos: uma revisão [TCC] [Internet]. Ceres, GO: Instituto Federal Goiano; 2021. [acesso em 2023 abr. 28]. Disponível em:
https://repositorio.ifgoiano.edu.br/bitstream/prefix/1658/1/tcc_EDINEY%20JHONATT A%20OLIVEIRA%20ROCHA.pdf.
- 2 Lima CC, Benjamim SCC, Santos RFS. Bacterial Resistance Mechanism Drugs: A Review. *CuidArte Enfermagem*. 2017; 11(1): 105-13.
- 3 Abrantes JA, Nogueira JMR. Resistência bacteriana aos antimicrobianos: uma revisão das principais espécies envolvidas em processos infecciosos. *RBAC* [Internet]. 2021 [acesso em 2023 abr. 28]; 53(3): 219-23. Disponível em:
https://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2022/03/RBAC-vol-53-3-2021_artigo02.pdf.
- 4 Madeira ACF, Peçanha CP, Conrado PD, Cardoso TM. Resistência bacteriana devido a utilização inadequada de antimicrobianos [Artigo] [Internet]. Serra, ES: Faculdade Multivix Serra; 2022. [acesso em 2023 abr. 28]. Disponível em:
<https://multivix.edu.br/wp-content/uploads/2022/08/resistencia-bacteriana-devido-a-utilizacao-inadequada-de-antimicrobianos.pdf>
- 5 Garcia JVAS. O uso indiscriminado de antibióticos e as resistências bacterianas. *Uninter Cad Saúde Desenv*. 2021; 10(18): 78-87. [acesso em 2023 jul. 14]. Disponível em: <https://www.cadernosuninter.com/index.php/saude-e-desenvolvimento/article/view/866>.
- 6 Zagonel JT, Zagonel EF, Ogliari NF. Resistência bacteriana a antibióticos: uma breve revisão. In: Congresso Nacional de Pesquisa e Ensino em Ciências – V Conapesc, 2020, Campina Grande. Campina Grande: Realize Editora; 2021. p. 976-90. [acesso em 2023 jun. 15]. Disponível em: <https://editorarealize.com.br/artigo/visualizar/74025#:~:text=RESISTENTES%20A%20ESTE,A%20RESIST%3%8ANCIA%20BACTERIANA%20A%20ANTIBI%3%93TICOS%20N%3%83O%20%3%89%20UM%20FEN%3%94MENO%20NOVO,AQUISI%3%87%3%83O%20DE%20VIAS%20METAB%3%93LICAS%20ALTERNATIVAS>.
- 7 Costa ALP, Silva Junior ACS. Resistência bacteriana aos antibióticos e saúde pública: uma breve revisão de literatura. *Est Cientif Unifap* [Internet]. 2017 [acesso em 2023 ago. 12]; 7(2): 45-57. Disponível em: <https://periodicos.unifap.br/index.php/estacao/article/view/2555/andersonv7n2.pdf>.
- 8 Loureiro RJ, Roque F, Rodrigues AT, Herdeiro MT, Ramalheira E. O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução. *Rev Port Sau Pub*. [Internet]. 2016 [acesso em 2023 ago. 06]; 34(1): 77-84. Disponível em:
http://scielo.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S087090252016000100011&lng=pt.
- 9 Dalmolin J, Nakano RL, Marcusso P, Boleta-Ceranto DCF, Cogo J, Melo PGB, et

al. Mecanismo de expressão de resistência aos antibióticos e saúde pública. Arq Ciênc Saúde UNIPAR [Internet]. 2022 [acesso em 2023 ago. 15]; 26(3): 681-92. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1399322>.

10 Oliveira M, Silva Pereira KDSP, Zamberlam CR. Resistência bacteriana pelo uso indiscriminado de antibióticos: uma questão de saúde pública. REASE [Internet]. 2020 [acesso em 2023 jul. 7]; 6(11):183-201. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/279>.

11 Barbosa, SD. O uso indiscriminado de antibióticos e a importância da intervenção farmacêutica na antibioticoterapia [monografia] [Internet]. Paracatu: Centro Universitário Atenas; 2021 [acesso em 2023 jul. 08]. Disponível em: http://www.atenas.edu.br/uniatenas/assets/files/spic/monography/O_USO_INDISCRIMINADO_DE_ANTIBIOTICOS_E_A_IMPORTANCIA_DA_INTERVENCAO_FARMACEUTICA_NA_ANTIBIOTICOTERAPIA.pdf.

12 Brasil. Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde: Módulo 10 – Detecção dos Principais Mecanismos de Resistência Bacteriana aos Antimicrobianos pelo Laboratório de Microbiologia Clínica/Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. 2020 [acesso em 2023 jul. 22]; Brasília: 10:160p. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/publicacoes/modulo-10_manual-de-microbiologia.pdf.

13 Troncoso AT. Atualidades em resistência bacteriana: uma revisão bibliográfica. Rev Fac Med Terez [Internet]. 2020 [acesso em 2023 ago. 13]; 4(1): 22-31. Disponível em: <https://revista.unifeso.edu.br/index.php/faculdaadedemedicinadeteresopolis/article/view/2233>.

14 Serafim VJ, Ruiz LGP. Genes bacterianos de resistência no meio ambiente. Rev Cientif Unilago [Internet]. 2018 [acesso em 2023 jul. 16]; 1(1): 10. Disponível em: <https://revistas.unilago.edu.br/index.php/revista-cientifica/article/view/103>.

15 Vermelho, Alane B. Práticas de Microbiologia [internet]. São Paulo: GEN, 2019. E-book. [acesso em 2023 nov 13]. VERMELHO. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527735575/>

16 Araújo, E.R.D., et al. “Avaliação Do Potencial Antimicrobiano de Extrato Hidroalcoólico E Aquoso Da Espécie Anadenanthera Colubrina Frente à Bactérias Gram Negativa E Gram Positiva.” Biota Amazônia, vol. 5, no. 3, 30 de setembro de [internet.] 2015 [acessado em 2023 out. 4], p. 66–71. Disponível: <https://periodicos.unifap.br/index.php/biota/article/view/1605/1052>