

# **A importância da Sensibilidade Colateral no combate a Resistência Bacteriana**

**Alessandra Pontes Cavalcante<sup>1</sup>**

## **Resumo**

A resistência bacteriana é uma ameaça global a saúde pública devido ao descontrole de uso de antibióticos. Desta forma, tratamentos convencionais tornam-se ineficazes, elevando os custos da saúde. Nesse contexto, a sensibilidade colateral é uma alternativa inovadora para que seja explorado os efeitos benéficos não intencionais de tratamentos em relação à resistência bacteriana. Porém, há desafios como identificar medicamentos que tenham boa performance sobre bactérias resistentes compreendendo seus mecanismos de ação, como também a possibilidade de resistência secundária e os potenciais efeitos no microbioma. Essa interação imprevisível, em conjunto com a necessidade de realizar ensaios clínicos rigorosos com intuito de apresentar a segurança e eficácia, implicam em um ambiente desafiador para o desenvolvimento de novos antibióticos baseados em sensibilidade colateral. Partindo disto, é fundamental que a regulamentação seja executada corretamente para garantir a população que os tratamentos inovadores realmente são seguros e eficazes. Apesar desses obstáculos, vale ressaltar que é promissor investir em abordagens que estejam no caminho contrário a resistência bacteriana, investindo em pesquisas que corroborem com a melhoria a saúde da população.

**Palavras-chave:** Resistência, sensibilidade colateral, antibióticos.

---

<sup>1</sup> Discente no Programa de Pós-Graduação *Latu Sensu* Microbiologia Clínica e Laboratorial da Academia de Ciências e Tecnologia – São José do Rio Preto – São Paulo. E-mail: [alessandrap.cavalcante@gmail.com](mailto:alessandrap.cavalcante@gmail.com)

## **Introdução**

A saúde pública necessita lidar com muitos desafios para que ofereça serviços de qualidade a população, entre eles tem-se: má administração financeira, falta de profissionais e consequente sobrecarga de trabalho, tempo exacerbado para atendimento, indisponibilidade de leitos (OLIVEIRA APC et al., 2017) e após a pandemia do COVID-19, necessita avançar nas inovações terapêuticas para combater a resistência bacteriana (SANTOS et al., 2023). Segundo a Organização Mundial da Saúde, todo ano cerca de 700 mil mortes são causadas por infecções que são resistentes a antibióticos (OMS, 2022).

A resistência bacteriana é a capacidade que a bactéria desenvolve para sobreviver a ação antimicrobiana que anteriormente era eficaz ao eliminá-la do organismo e por sofrer mutações genéticas devido ao uso excessivo ou inadequado de antibióticos, a contaminação ambiental e a transmissão de bactérias resistentes de uma pessoa para outra é importante conhecer os mecanismos que a tornam resistente (GALVÃO, 2021).

Uma vez que as bactérias se tornem resistentes a um determinado antimicrobiano, por outro lado podem adquirir o que se chama de “sensibilidade colateral”, ou seja, para um determinado medicamento o perfil é resistente, mas para outro podem ser mais sensíveis (Barbosa et al., 2019). Diante desse cenário, a sensibilidade colateral torna-se uma estratégia promissora para combater a resistência bacteriana, explorando efeitos colaterais benéficos de determinados tratamentos (YEKANI et al., 2023).

O objetivo deste artigo é elucidar a importância da sensibilidade colateral no combate à resistência bacteriana.

## **Resistência bacteriana**

A resistência bacteriana ocorre quando há uma mutação genética vantajosa para sobreviver em um ambiente competitivo, o qual pode natural e ocorrer no processo de desenvolvimento da bactéria ou pode ocorrer de maneira artificial, na presença de agente antimicrobianos que causa uma pressão seletiva (YEKANI et al., 2023). Essa pressão seletiva implica no surgimento de bactérias resistentes a medicamentos, dificultando o tratamento de infecções, até mesmo de infecções mais simples (WHO, 2022).

Para a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2022) entre os principais impulsionadores para a evolução da resistência antimicrobiana estão inclusos “o uso indevido e excessivo de antimicrobianos; falta de acesso a água potável, saneamento e higiene (WASH) tanto para humanos como para animais; prevenção e controle deficientes de infecções e doenças em unidades de saúde e explorações agrícolas; acesso deficiente a

medicamentos, vacinas e diagnósticos de qualidade e a preços acessíveis; falta de consciência e conhecimento; e falta de aplicação da legislação”.

Dentre estes fatores, ressalta-se o uso indevido e excessivo de antimicrobianos que no contexto hospitalar ainda é mais preocupante, uma vez que há pacientes imunodeprimidos nesse ambiente e esse contato frequente de administração de medicamentos com espectros diferentes entre si e doses diferenciadas frente a uma infecção facilita ainda mais o surgimento e propagação de microrganismos resistentes, aumentando os custos de saúde uma vez que o paciente necessita ficar mais tempo internado para um tratamento prolongado, além de dificultar o tratamento de infecções comuns e tornar mais custoso e arriscado procedimentos médicos complexos, como por exemplo, ter cautela dobrada em procedimentos cirúrgicos para que o índice de contaminação seja eliminado(SILVA E PAIXÃO, 2021).

### **Sensibilidade Colateral**

No contexto da resistência bacteriana, surge a importância de compreender a sensibilidade colateral, que ocorre com um aumento de resistência a um antibiótico e este é associado ao aumento de susceptibilidade a outros agentes antimicrobianos (YEKANI et.al., 2023).

Esta abordagem se torna interessante quando não há um bom êxito para o tratamento que está sendo administrado, uma vez que ao utilizar um medicamento para um tratamento que não é a infecção principal, mas corrobora com o enfraquecimento do agente antimicrobiano que está causando a infecção, como elucidado no estudo de Scheunemann e colaboradores (2021), com o fármaco Caspofungina, recomendado para tratamento de infecções ocasionadas por fungos, mas que mostrou efeito sobre bactérias gram positivas que tinham perfil resistente a antimicrobianos, como a *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA), tornando-as mais suscetíveis aos antibióticos uma vez que o antifúngico tem efeito sobre a parede celular desta bactéria, deixando sua barreira de proteção enfraquecida.

Kalyanaraman (2020) ao realizar experimento com doxorubicina, conhecidamente recomendado para tratamento de câncer, observou que esse medicamento tinha capacidade de ocasionar a interrupção da síntese de proteínas das bactérias, agindo diretamente no processo de proliferação das bactérias implicando na redução do perfil de resistência delas.

Uma revisão sobre os artigos publicados que abordavam os impactos da metformina na microbiota intestinal de camundongos ratos e humanos com obesidade ou Diabetes Mellitus do Tipo II foi realizada por Zhan e Hu (2020) no qual verificaram o efeito que o

medicamento metformina exercia sobre a microbiota intestinal, promovendo a produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs), regulando o metabolismo dos ácidos biliares e melhorando a homeostase da glicose.

Os estudos citados até o momento são exemplos de experimentos que vem explorando cada vez mais a sensibilidade colateral e colaborando nos tratamentos terapêuticos de forma que além de tratar a infecção que originou aquela condição ao paciente também enfraquece a resistência bacteriana. Essa abordagem terapêutica é viável quando analisamos a situação atual sobre desenvolvimento de novos antibióticos. No relatório de 2021, a OMS declarou que o pipeline clínico e pré-clínico antibacteriano, cujo objetivo é avaliar a progressão do desenvolvimento de cada novo candidato a antibiótico, identificar as lacunas que existem relacionadas a resistência aos medicamentos emergentes e também engajar ações que possam trabalhar nessas lacunas, se encontra estagnado, com frequentes desafios que vão de longo caminho para aprovação do medicamento, alto custo para financiar a pesquisa do estudo e baixa taxa de sucesso terapêutico, além de pouquíssimos candidatos a novos antibióticos possuírem apenas um dos critérios de inovação da OMS, fato também encontrado no estudo de Tawfiq e colaboradores (2021), que realizaram uma revisão com estudos destinados ao desenvolvimento de novos antibióticos entre os anos de 2017 a 2020. Como resultado, verificaram que os antibióticos que se encontram na fase 3 são voltados principalmente para infecções bacterianas agudas da pele e da estrutura da pele, pneumonia bacteriana adquirida na comunidade e pneumonia adquirida em ambientes de saúde baseados em moléculas previamente conhecidas ou em agentes antimicrobianos pré-existentes, mas que também já possui resistência bacteriana bem estabelecido.

## **Considerações Finais**

A resistência bacteriana é um problema grave que possibilita que infecções que antes consideradas comuns tornem o tratamento da infecção muito mais difícil e com resultado levando a morte. Além disso, apenas contar com o desenvolvimento de novos antibióticos não é uma alternativa viável, uma vez que esse processo é custoso e necessita de pelo menos 10 anos para sua pesquisa ser concluída.

Como estratégia para tentar frear esse avanço desacelerado da resistência aos antimicrobianos é crucial estabelecer procedimentos que auxiliem nesse processo adesão correta ao antibiótico e período de tratamento sugerido pelo médico e prevenir a disseminação de bactérias com uma rotina que sempre possibilite a lavagem das mãos e evitar levar as mãos às mucosas como boca, nariz e olhos.

Além disso, estudos voltados para a sensibilidade colateral vêm mostrando possibilidades que podem auxiliar bastante no tratamento terapêutico, mas é necessário que ocorra mais investimento na área e os medicamentos existentes sejam novamente mais estudados para assim conseguir balancear seus efeitos sinérgicos e ser possível aumentar a taxa de sucesso nas terapias antimicrobianas.

## Referências

- BARBOSA, C., RÖMHILD, R., ROSENSTIEL, P., & SCHULENBURG, H. Evolutionary stability of collateral sensitivity to antibiotics in the model pathogen *Pseudomonas aeruginosa*. *eLife*, 8, e51481, 2019. <https://doi.org/10.7554/eLife.51481>
- GALVÃO, I. C. da S. Resistência bacteriana: uma investigação genômica baseada em mecanismos de resistência contra a azitromicina (2019-2021). 2021. N de páginas. Trabalho de Conclusão de Curso. (Graduação em nome do curso). Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 2021.
- Kalyanaraman B. Teaching the basics of the mechanism of doxorubicin-induced cardiotoxicity: Have we been barking up the wrong tree? *Redox Biology*, Volume 29, 101394, ISSN 2213-2317, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101394>.
- OLIVEIRA, A. P. C. DE . et al.. Desafios para assegurar a disponibilidade e acessibilidade à assistência médica no Sistema Único de Saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 22, n. 4, p. 1165–1180, abr. 2017.
- RANGEL FERREIRA SANTOS, R.; CRISTINA VIEIRA DE FREITAS, E.; CARVALHO FERREIRA, M. C.; VIEIRA LOPES, M. R.; ALVES DE LIMA SAMPAIO, M.; RAMOS FREITAS, P. . OS IMPACTOS DA PANDEMIA NO BRASIL NA RESISTÊNCIA A ANTIBIÓTICOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA. *Revista Interfaces: Saúde, Humanas e Tecnologia*, [S. l.], v. 11, n. 1, p. 1768–1771, 2023. DOI: 10.16891/2317-434X.v11.e1.a2023.pp1768-1771. Disponível em: <https://interfaces.unileao.edu.br/index.php/revista-interfaces/article/view/1139>. Acesso em: 17 de julho 2023.
- Scheunemann, G., Fortes, B. N., Lincopan, N., & Ishida, K. Caspofungin Inhibits Mixed Biofilms of *Candida albicans* and Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* and Displays Effectiveness in Coinfected *Galleria mellonella* Larvae. *Microbiology spectrum*, 9(2), e0074421, 2021. <https://doi.org/10.1128/Spectrum.00744-21>.
- SILVAJ. O. DA; PAIXÃO J. A. da. Resistência bacteriana e a atuação do farmacêutico na promoção do uso racional de antibacterianos em âmbito hospitalar. *Revista Artigos. Com*, v. 29, p. e7563, 3 jun. 2021.
- World Health Organization. Antimicrobial resistance. Geneva: WHO; 2022.
- YEKANI, M., AZARGUN, R., SHARIFI, S., NABIZADEH, E., NAHAND, J. S., ANSARI, N. K., MEMAR, M. Y., & SOKI, J. Collateral sensitivity: An evolutionary trade-off between antibiotic resistance mechanisms, attractive for dealing with drug resistance crisis. *Health science reports*, 6(7), e1418, 2023. <https://doi.org/10.1002/hsr2.1418>.
- Zhang, Q., & Hu, N. Effects of Metformin on the Gut Microbiota in Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*, 13, 5003–5014, 2020. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S286430>.