ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA
ESPECIALIZAÇÃO EM MICROBIOLOGIA CLÍNICA E LABORATORIAL

ISABELE EDUARDA CORDEIRO

ANTIBIÓTICOS BETA-LACTÂMICOS E A RESISTÊNCIA BACTERIANA

São José do Rio Preto
2024

RESUMO
As classes de antibióticos como penicilina, cefalosporina, carbapenêmicos e monobactâmicos pertencem á família dos beta-lactâmicos e atuam inibindo a síntese da parede celular bacteriana. A penicilina e a cefalosporina são eficazes contra uma ampla gama de bactérias, mas sua eficácia é comprometida pela produção de beta-lactamases, enzimas que inativam essas drogas. Já os carbapenêmicos e monobactâmicos são considerados de última linha e são mais resistentes à ação de beta-lactamase, mas a emergência de carbapenemases nas bactérias tem reduzido sua eficácia. O aumento da resistência bacteriana que ocorre através de diversos mecanismos como a produção de enzimas destrutivas e alterações nas proteínas-alvo, representam um desafio crescente para o tratamento de infecções graves. A luta contra as resistências exige o desenvolvimento de novas terapias, inibidores de beta-lactamase e políticas de uso racional de antibióticos para preservar a eficácia dessas classes essenciais.

Palavras-chave: beta-lactâmicos, antibiótico, resistência, bactéria, classes bacterianas

ABSTRACT
Classes of antibiotics such as penicillin, cephalosporin, cabapenems and monobactams belong to the beta-lactam family and act by inhibiting the synthesis of the bacterial cell wall. Penicillin and cephalosporins are effective against a broad range of bacteria, but their efficacy is compromised by the production of beta-lactamases, enzymes that inactivate these drugs. On the other hand, carbapenems and monobactams, considered last-line antibiotics, are more resistant to beta-lactamase activity, but the emergence of carbapenemases in bacteria has reduced their effectiveness. The increasing bacterial resistance, which occurs through various mechanisms such as the production of destructive enzymes and modifications of target proteins, presents a growing challenge for the treatment of severe infections. The fight against this resistance requires the development of new therapies, beta-lactamase inhibitors, and rational antibiotic use policies to preserve the effectiveness of these essential drug classes.

Key-words: beta-lactam, antibiotics, resistance, bacteria, classes of antibiotics

1 INTRODUÇÃO

Os antibióticos beta-lactâmicos são o grupo mais utilizados na prática clínica, representando uma ajuda no tratamento de diversas infecções bacterianas. Essa classe é caracterizada por um anel beta-lactâmico em sua estrutura química, que é fundamental para a atividade antimicrobiana. Dentro dessa classe, há subgrupos, como as penicilinas, cefalosporinas, monobactâmicos e carbapenêmicos, que apresentam diferenças estruturais, mas apresentam o mesmo mecanismo de ação, a inibição da síntese da parede celular bacteriana, essencial para a sobrevivência dos microrganismos.

O mecanismo de ação dos antibióticos beta-lactâmicos envolve a ligação e inibição das enzimas responsáveis pela formação do peptidoglicano, um componente crucial da parede celular bacteriana. Como resultado, ocorre a lise celular, levando à morte do patógeno. No entanto, a resistência bacteriana a esses antibióticos vem crescendo cada vez mais, assim, sendo uma preocupação clínica.

A resistência a antibióticos beta-lactâmicos tem ocorrido por vários fatores, como o uso excessivo e inadequado de antibióticos, a capacidade que as bactérias tem em se adaptar por suas mutações genéticas e pela troca do material genético. Estratégias para combater essa resistência incluem o desenvolvimento de novos antibióticos e inibidores de beta-lactamases, além da conscientização de políticas de uso racional de antibióticos.

Este artigo tem como objetivo revisar as principais classes de antibióticos beta-lactâmicos, seus mecanismos de ação, a emergência da resistência bacteriana com base em artigos publicados.

2 PENICILINAS

Sendo uma das classes de antibióticos mais utilizada, a penicilina foi descoberta por Alexander Fleming em 1928, dando início a era dos antibióticos. Possui um mecanismo de ação baseado na inibição da síntese da parede celular bacteriana, a penicilina é particularmente eficaz contra bactérias Gram-positivas, como *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus.* A penicilina se liga irreversivelmente às proteínas de ligação à penicilina (PBPs), responsáveis pela formação de ligações cruzadas no peptidoglicano, um componente estrutural crucial da parede celular bacteriana. Sem uma parede celular intacta, a célula bacteriana é incapaz de resistir à pressão osmótica, resultando em sua lise e morte.

A resistência à penicilina tem aumentado bastantes nos últimos tempos, em grande parte devido à produção de beta-lactamases pelas bactérias. As beta-lactamases são enzimas que rompem o anel beta-lactâmico da penicilina, inativando sua capacidade de agir sobre as bactérias. Além disso, algumas bactérias desenvolveram resistência através de alterações nas PBPs, reduzindo a afinidade do antibiótico por essas proteínas-alvo. A resistência pode ser adquirida por meio de mutações ou transferência horizontal de genes, especialmente em ambientes hospitalares, onde o uso excessivo de antibióticos favorece a seleção de cepas resistentes.

Devido a essa resistência, a penicilina tem sido utilizada combinada com outros inibidores de beta-lactamase, como o ácido clavulânico, ampliando seu espectro de ação. Além disso, a amoxicilina, um derivado semissintético da penicilina, foi desenvolvida para combater uma gama mais ampla de bactérias Gram-negativas, aumentando a versatilidade terapêutica do antibiótico.

3 CEFALOSPORINA

As cefalosporinas foram descobertas no início dos anos 1940, com a primeira substância, a cefalexina, sendo introduzida na prática clínica em 1964. Elas representam uma das classes de antibióticos mais importantes, principalmente no tratamento de infecções bacterianas causadas por patógenos resistentes a antibióticos como as penicilinas. As cefalosporinas têm um amplo espectro de atividade, que varia de acordo com a geração, sendo eficazes contra uma variedade de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas como *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae.*

As cefalosporinas se ligam a proteínas de ligação à penicilina (PBPs), ao inibir essa síntese, as cefalosporinas causam a ruptura da célula bacteriana, levando à morte do patógeno.

As cefalosporinas são divididas em gerações, com cada geração oferecendo um espectro de atividade diferente. A primeira geração é eficaz principalmente contra bactérias Gram-positivas, sendo indicada no tratamento de infecções simples como faringite estreptocócica e infecções de pele. A segunda geração apresenta um espectro ampliado, com maior eficácia contra algumas bactérias Gram-negativas, sendo usada para tratar infecções respiratórias e urinárias. A terceira geração tem um espectro ainda mais amplo, com atividade contra patógenos Gram-negativos resistentes, sendo utilizada em infecções graves, como meningite e sepse. A quarta geração tem uma maior resistência à degradação por beta-lactamases e é eficaz contra cepas resistentes de *Pseudomonas aeruginosa*. Já a quinta geração, que inclui agentes como o ceftarolina, foi desenvolvida para combater cepas multirresistentes, incluindo algumas resistentes à meticilina (*MRSA*).

O principal mecanismo de resistência é a produção de beta-lactamases de espectro expandido (ESBLs), que são capazes de degradar as cefalosporinas, tornando-as ineficazes. As carbapenemases, enzimas que degradam carbapenêmicos e algumas cefalosporinas de terceira geração, também têm se tornado uma preocupação crescente. A resistência pode também ocorrer por alterações nas PBPs, que diminuem a afinidade das cefalosporinas por essas proteínas-alvo.

4 MONOBACTÂMICOS

Os monobactâmicos são uma classe relativamente recente de antibióticos beta-lactâmicos, com o aztreonam sendo o principal representante desta classe amplamente utilizado em terapêutica clínica. Diferentemente de outras classes de antibióticos beta-lactâmicos, como penicilinas e cefalosporinas, os monobactâmicos têm uma estrutura química que contém um único anel beta-lactâmico, assim, tendo propriedades farmacológicas únicas e um perfil de resistência diferente de algumas beta-lactamases.

Os monobactâmicos, como o aztreonam, atuam no mesmo mecanismo básico de ação dos outros antibióticos beta-lactâmicos, ou seja, eles inibem a síntese da parede celular bacteriana. No entanto, os monobactâmicos são especialmente eficazes contra bactérias Gram-negativas aeróbicas, uma vez que a penetração do antibiótico no periplasma bacteriano é facilitada pelas porinas, que são mais abundantes em bactérias Gram-negativas. Os antibióticos monobactâmicos são frequentemente utilizados no tratamento de infecções nosocomiais, infecções urinárias, respiratórias e intra-abdominais, especialmente aquelas causadas por organismos resistentes a outros antibióticos beta-lactâmicos.

5 CARBAPENÊMICOS

Os carbapenêmicos são antibióticos beta-lactâmicos de amplo espectro, sendo frequentemente utilizados como agentes de última linha no tratamento de infecções graves causadas por patógenos multirresistentes. Com um espectro de ação que inclui bactérias Gram-positivas, Gram-negativas e anaeróbias, eles são considerados essenciais em ambientes hospitalares, especialmente no tratamento de sepse, pneumonia nosocomial, infecções intra-abdominais e complicações urinárias.

O imipenem, o meropenem, o doripenem e o ertapenem são os principais representantes dessa classe, sendo que o meropenem e o doripenem, devido a uma maior estabilidade e eficácia contra *Pseudomonas aeruginosa*, têm se tornado preferenciais no tratamento de infecções graves. O mecanismo de ação dos carbapenêmicos é semelhante ao de outros antibióticos beta-lactâmicos.

Entre os carbapenêmicos, o ertapenem é o único que apresenta um espectro mais restrito, sendo menos eficaz contra *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*, mas ainda assim muito útil para infecções mais comuns, como infecções intra-abdominais e complicações urinárias.

A resistência aos carbapenêmicos é um problema em muitos hospitais, principalmente devido à produção de carbapenemases, que são enzimas capazes de hidrolisar o anel beta-lactâmico dos carbapenêmicos, tornando-os inativos. Existem diferentes tipos de carbapenemases, como as KPC (Klebsiella pneumoniae carbapenemase), NDM (New Delhi metallo-beta-lactamase) e OXA-48, que têm sido associadas a infecções nosocomiais graves.

6 RESISTÊNCIA BACTERIANA

A resistência bacteriana a antibióticos tornou-se uma preocupação nas últimas décadas, representando uma ameaça significativa à saúde pública mundial. A resistência ocorre quando as bactérias desenvolvem a capacidade de neutralizar ou evitar a ação de antibióticos que, normalmente, seriam eficazes contra elas. Esse fenômeno pode resultar de processos naturais de seleção evolutiva ou do uso inadequado e excessivo de antibióticos, em especial em ambientes hospitalares e clínicas.

O uso prolongado de antibióticos tem promovido a seleção de cepas bacterianas resistentes, tornando as infecções cada vez mais difíceis de tratar e, em muitos casos, resultando em complicações graves.

Os mecanismos de resistência bacteriana são diversos, como a produção de Enzimas Degradantes; as beta-lactamases que são as mais conhecidas e podem inativar antibióticos beta-lactâmicos, como penicilinas, cefalosporinas e carbapenêmicos; a produção de carbapenemases,que ocorre em muitas bactérias Gram-negativas, incluindo *Klebsiella pneumoniae* e *Enterobacteriaceae; a* alterações nas Proteínas-Alvo; a alterações na Permeabilidade Celular e efluxo de Antibióticos.

O uso indiscriminado e inadequado de antibióticos é o principal fator, sendo observado tanto em ambientes clínicos como em ambientes comunitários. A prescrição inadequada, como o uso de antibióticos para infecções virais ou em doses subterapêuticas, contribui para a seleção de cepas resistentes.

As infecções causadas por patógenos resistentes, como *MRSA*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e enterobactérias produtoras de carbapenemases, são particularmente difíceis de tratar, muitas vezes levando a infecções hospitalares prolongadas e taxas de mortalidade mais alta.

Além disso, o custo dos tratamentos para infecções resistentes é significativamente mais elevado, envolvendo o uso de antibióticos de última linha, como os carbapenêmicos e monobactâmicos, e frequentemente exigindo terapias combinadas.

A resistência bacteriana também tem um impacto significativo na realização de procedimentos médicos invasivos, como cirurgias e tratamentos para câncer, que dependem de infecções controladas para evitar complicações graves. A falta de novos antibióticos com eficácia comprovada contra patógenos resistentes torna a situação ainda mais crítica.

CONCLUSÃO

A resistência bacteriana é um fenômeno complexo e em constante evolução, que representa uma das maiores ameaças à saúde pública global. A emergência de cepas resistentes a múltiplos antibióticos, especialmente aquelas que produzem beta-lactamases e carbapenemases, tem dificultado o tratamento de infecções graves, colocando em risco os avanços da medicina moderna, como tratamentos cirúrgicos complexos e terapias imunossupressoras.

A resistência a antibióticos, impulsionada por fatores como o uso inadequado e excessivo de medicamentos, seja no ambiente hospitalar ou na agricultura, continua a ser um dos maiores desafios para o controle de infecções bacterianas.

Os mecanismos de resistência, como a produção de enzimas degradantes, alterações nas proteínas-alvo e modificações na permeabilidade celular, têm se expandido e diversificado, tornando ainda mais difícil o controle e a erradicação de patógenos resistentes. Além disso, o aumento de infecções hospitalares causadas por bactérias multirresistentes, como *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), *Klebsiella pneumoniae* produtoras de carbapenemases e *Pseudomonas aeruginosa*, torna urgente a implementação de novas abordagens terapêuticas e políticas públicas para conter a propagação dessa resistência.

Entretanto, o desenvolvimento de novos antibióticos, o uso racional de medicamentos e a criação de inibidores de beta-lactamase são estratégias promissoras no combate à resistência bacteriana. Além disso, é essencial o investimento em programas de vigilância, educação e controle de infecções, bem como a conscientização sobre o impacto do uso inadequado de antibióticos. A luta contra a resistência bacteriana requer uma abordagem multifacetada, envolvendo a colaboração entre profissionais de saúde, pesquisadores, órgãos governamentais e a sociedade em geral para preservar a eficácia dos antibióticos e garantir a saúde pública a longo prazo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bonomo, R. A., & Walsh, T. R. (2003). **"The impact of antibiotic resistance on beta-lactam therapy."** *Clinical Infectious Diseases*, 36, 454-460.

Drawz, S. M., & Bonomo, R. A. (2010). **"Beta-lactamase inhibitors: a review of their history, clinical use, and mechanism of action."** *Current Opinion in Pharmacology*, 10, 558-565.

Leung, E., & Rose, T. (2018). **"Mechanisms of action and resistance to beta-lactam antibiotics."** *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 62.

Sader, H. S., et al. (2014). **"Antimicrobial susceptibility of isolates from the 2012–2013 global surveillance of Infections caused by Gram-negative pathogens: Results from the SENTRY antimicrobial surveillance program."** *Clinical Infectious Diseases*, 59, 931-940.