Academia de Ciências e Tecnologia
Pós-graduação em Microbiologia Clínica e Laboratorial

MONA CAROLINE GONÇALVES SOUZA

RESISTÊNCIA BACTERIANA E A PERSPECTIVA DO DESENVOLVIMENTO DE NOVOS ANTIMICROBIANOS

São José do Rio Preto - SP
2024

AGRADECIMENTO

Agradeço primeiramente a Deus, pois sem ele eu nada seria. Infinitamente grata pelo dom da vida e por ter abençoado o caminho até aqui. Aos meus pais que nunca mediram esforços para que eu buscasse meus sonhos, e ainda sonharam junto comigo. Ao meu namorado, minha âncora em dias turbulentos. Aos mestres da instituição, por todos os ensinamentos que guiaram o meu aprendizado. E, por fim, aos meus amigos e colegas de profissão que abrilhantaram ainda mais minha jornada.

RESUMO

O presente trabalho se trata de uma breve revisão bibliográfica a respeito da resistência bacteriana no cenário da saúde pública, por isso abrange o contexto histórico das bactérias como causadoras de infecções e o descobrimento dos antimicrobianos no tratamento das mesmas, além de mecanismos por meio dos quais as bactérias podem se tornar resistentes. A principal questão acerca dos dados coletados é, além da necessidade de medidas governamentais para conscientização da população sobre o uso dos antimicrobianos de forma correta e prescrita e a conscientização de profissionais para uma conduta adequada em cada tratamento, a oferta de subsídios e incentivos às pesquisas para o desenvolvimento de novos antimicrobianos na área científica e farmacêutica, uma vez que as bactérias têm-se adaptado de forma cada vez mais rápida aos fármacos existentes no mercado atual e a perspectiva de novos agentes é diminuta.

Palavras-chave: antimicrobianos, bactérias, resistência bacteriana, saúde pública.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO 5
1 REVISÃO DE LITERATURA 7
1.1 Processos de resistência.....7
1.2 Mecanismos de ação dos antibióticos.....8
2 BACTÉRIA X ANTIMICROBIANO 10
2.1 Principais problemas.....10
2.2 Novos antimicrobianos 11
CONCLUSÃO.....12
REFERÊNCIAS 12

INTRODUÇÃO

As bactérias são fundamentais e onipresentes na vida na Terra, encontrando-se desde a pele e mucosas até o trato intestinal de humanos e animais. Elas estão profundamente integradas aos organismos e aos diversos ambientes em que vivem, sendo inofensivas e algumas até benéficas, fornecendo nutrientes ou proteção contra patógenos e doenças, o que limita a colonização de bactérias prejudiciais que causem qualquer tipo de infecção (Santos, 2004).

Segundo COSTA *et al.,* (2017) toda infecção ocorre quando um agente biológico consegue invadir as defesas do hospedeiro e colonizar seus tecidos. A doença resulta das lesões que esse agente provoca, comprometendo as funções fisiológicas caso não haja imunidade adequada contra esses patógenos. As manifestações da doença (sinais e sintomas) acontecem em diferentes fases (incubação, manifestação, transmissibilidade e convalescença) e variam conforme a biologia do patógeno e a interação com o hospedeiro.

Não obstante, Carvalho *et al. (*2021 p. 2) define que

> Quando há supressão da microbiota normal, pode haver crescimento de outros pequenos nichos bacterianos, culminando em infecções e, em algumas circunstâncias, representando grande perigo, especialmente para pacientes imunocomprometidos. A alteração desse equilíbrio pode decorrer do uso inadequado de determinado antimicrobiano, desencadeando seleção bacteriana.

Os antimicrobianos são compostos naturais ou sintéticos capazes de inibir o crescimento ou causar a morte bacteriana. Podem ser classificados como bactericidas, quando causam a morte da bactéria, ou bacteriostáticos, quando promovem a inibição do crescimento microbiano (Guimarães, 2010).

A resistência aos antimicrobianos pode ser uma propriedade natural de algumas espécies de bactérias, que conseguem resistir ao efeito de um antibiótico devido a características estruturais ou funcionais próprias da espécie. Isso se dá em virtude de sofrerem mutações durante a replicação celular ou serem provocadas por agentes mutagênicos como radiações ionizantes e não ionizantes, substâncias alquilantes ou espécies reativas de oxigênio ou até mesmo através da incorporação de material genético externo de outros microrganismos que possuem genes de resistência, os quais são transmitidos por meio de mecanismos de transferência

horizontal de genes como a conjugação bacteriana, a transformação e a transdução (Costa *et al.,* 2017).

Nesse cenário, torna-se importante adotar uma abordagem multidisciplinar para a resistência microbiana, considerando uma ampla gama de fatores estratégicos e isso inclui não apenas a natureza das doenças infecciosas e os tratamentos farmacológicos disponíveis, mas também aspectos ambientais, políticos e socioeconômicos relevantes (Costa *et al.,* 2017).

> Pelo menos 700 mil pessoas morrem no mundo por ano devido a infecções que já não respondem ao tratamento existente, a maior parte (230 mil) é por tuberculose multirresistente. Muitas ações em conjunto já vêm sendo tomadas, como uma plataforma de vigilância global da OMS, a GLASS, para os países informarem em um local único sobre a utilização dos antibióticos e o desenvolvimento de resistência (Rocha, *et al.,* 2019, p. 15).

Nas últimas décadas, o avanço na criação de medicamentos eficazes contra infecções bacterianas transformou significativamente o tratamento médico, levando a uma significativa redução na mortalidade causada por doenças microbianas. No entanto, o aumento do uso de antibióticos acabou resultando no desenvolvimento de mecanismos de defesa pelas bactérias, o que levou ao surgimento de resistência aos agentes antibacterianos (Silveira *et al.,* 2006). Para *Rocha et al.,* (2002), ainda há muito a ser feito no campo da saúde e da pesquisa, destacando a necessidade de novos estudos e estratégias, inclusive aponta que a exploração da diversidade biológica, é essencial para descobrir novos recursos genéticos e bioquímicos com valor comercial, processo conhecido como bioprospecção.

Atualmente, uma variedade de drogas com princípios ativos diferentes é encontrada no mercado, tornando-se muito importante a avaliação da eficácia desses medicamentos frente aos microrganismos causadores destas enfermidades e os desafios futuros acerca desse cenário (Mota *et al.,* 2005). A importância de antibióticos para a saúde pública é imensurável, logo a procura de novos antibióticos está elevada devido ao surgimento de resistências à seleção atual. Todavia, a pesquisa para novos antibióticos é dificultada por fatores econômicos, científicos e regulamentares e, consequentemente menos antibióticos chegarem ao mercado ano após ano.

Não obstante, diante do panorama apresentado, o objetivo desse trabalho é trazer uma breve revisão bibliográfica frente à resistência bacteriana e aos desafios futuros a serem enfrentados na saúde pública, bem como a necessidade de estratégias inovadoras para o desenvolvimento de novos antimicrobianos.

1 REVISÃO DE LITERATURA

As bactérias são organismos unicelulares, identificados pela primeira vez por Van Leeuwenhoek por volta dos anos 1670, após a invenção do microscópio, porém, somente no século XIX a possibilidade destes micro-organismos serem causadores de processos infecciosos começou a ser aventada (Guimarães *et al.,* 2010). Ainda, segundo o mesmo autor, Louis Pasteur mostrou que apenas certas linhagens de bactérias eram responsáveis por doenças. Na segunda metade do século XIX, Robert Koch identificou micro-organismos que causavam tuberculose, cólera e febre tifoide. Somente em 1928, Alexander Fleming descobriu a penicilina, um composto produzido por um tipo de fungo que inibia a proliferação bacteriana, marcando um avanço significativo para a saúde e aumentando a expectativa de vida em média em oito anos.

Conforme Braga (2019) o termo “antibiótico” foi utilizado pela primeira vez em 1889 por Vuillemin para descrever a competição de crescimento entre dois micro-organismos. Nas décadas seguintes, observou-se que o crescimento de bactérias poderia ser inibido pela presença de certos fungos, especialmente do gênero Penicillium. Em 1941, Selman Waksman sugeriu que “antibiótico” se referisse a qualquer substância capaz de inibir o crescimento bacteriano, incluindo as semissintéticas. Assim, o termo continua a ser usado tanto na farmacologia quanto na linguagem cotidiana com esse significado.

> O primeiro antibiótico, a penicilina, foi descoberto por Alexander Fleming, em 1929, em um hospital londrino. Anos mais tarde, com o advento da Segunda Guerra Mundial, foi imperativo que se estudasse e que se pesquisasse mais a quimioterapia moderna, pois com a guerra eram inevitáveis os ferimentos e, com eles, as infecções. A penicilina foi então extensamente utilizada contra estafilococos e estreptococos, grandes causadores de pneumonias, infecções aéreas superiores, septicemias etc. A nova droga tinha grande capacidade em dizimar essas infecções e, ainda, atuava de acordo com os princípios da quimioterapia moderna, ou seja, com toxicidade seletiva (Del Fio *et al.,* 2000, p. 1).

1.1 Processos de resistência

A resistência bacteriana aos antibióticos pode ocorrer de três maneiras:

Resistência intrínseca: algumas espécies de micro-organismos possuem uma resistência natural a certos tipos de fármacos, devido a características funcionais ou estruturais próprias da espécie.

Resistência adquirida: resulta de mutações que ocorrem durante a replicação celular ou pela aquisição de material genético de outros micro-organismos, que já possuíam genes de resistência. Esses genes podem se espalhar por meio da transferência gênica horizontal, como a conjugação, transformação e transdução.

Resistência induzida: surge por influência de antibióticos ou agentes mutagênicos, como radiação, agentes alquilantes ou espécies reativas de oxigênio, que podem promover mutações bacterianas (Costa *et al.,* 2017).

1.2 Mecanismos de ação dos antibióticos

Os antibióticos apresentam diferenças em suas propriedades físicas, químicas e farmacológicas, além de variarem em termos de espectro e mecanismo de ação. Os mecanismos de ação dos antibióticos incluem: inibição da síntese da parede celular, comprometimento ou inibição da membrana citoplasmática, interferência na síntese de proteínas nos ribossomos, modificação na produção de ácidos nucleicos e alterações no metabolismo celular (Baptista, 2013).

Além disso, eles podem se distinguir pelo alvo específico, rapidez com que atingem esse alvo, espectro restrito para não prejudicar a microbiota natural, grau de toxicidade, eficácia terapêutica elevada e baixa incidência de reações adversas, intoxicação ou alergias (Guimarães *et al.,* 2010).

Inibição da síntese da parede celular

A parede celular das bactérias é composta por peptideoglicano, que é fixado por uma enzima chamada transpeptidase. Os antibióticos inibem a formação dos peptideoglicanos, enfraquecendo a parede celular e levando à lise da célula bacteriana. Os antibióticos beta-lactâmicos bloqueiam a ação da transpeptidase, impedindo o crescimento do peptideoglicano e inibindo a atividade de várias enzimas envolvidas em sua síntese (Teixeira, Alysson *et al.,* 2019).

Os beta-lactâmicos são atualmente a classe de antibióticos mais prescrita devido à sua eficácia terapêutica e baixa toxicidade, incluindo as penicilinas, cefalosporinas, carbapenemos e monobactâmicos. As penicilinas e cefalosporinas atuam inibindo as enzimas essenciais para a formação do peptideoglicano. Os carbapenemos têm um espectro de ação mais amplo, enquanto os monobactâmicos atuam especificamente contra bactérias gram-negativas (Teixeira, Alysson *et al.,* 2019).

- Inibição da síntese proteica

A síntese proteica ocorre em todas as células, tanto eucarióticas quanto procarióticas. Nas bactérias procariontes, essa síntese acontece nos ribossomos, e os inibidores da síntese proteica se ligam a esses ribossomos para que seja interrompido o processo, impedindo assim a proliferação bacteriana. Antibióticos que atuam dessa forma incluem macrolídeos, anfenicóis, tetraciclinas, aminoglicosídeos, oxazolidinonas e lincosamidas (Teixeira, Alysson *et al.,* 2019).

- Inibição da síntese dos ácidos nucléicos

Os antibióticos que interferem na síntese de ácidos nucleicos incluem fluoroquinolonas e rifampicina. As fluoroquinolonas, como ciprofloxacina, norfloxacina e ofloxacina e atuam nas enzimas DNA girase e topoisomerase IV, impedindo a superespiral do DNA e interrompendo o crescimento bacteriano. Em altas concentrações, também impedem a topoisomerase. A rifampicina coíbe a RNA-polimerase, ligando-se às cadeias peptídicas de forma não-covalente, interferindo no início da transcrição do DNA (Teixeira, Alysson *et al.,* 2019).

- Desorganização da membrana celular

Drogas como as polimixinas atuam desorganizando a membrana externa das bactérias, interagindo com polissacarídeos e retirando cálcio e magnésio, logo altera a permeabilidade e causa o vazamento do conteúdo celular (Costa *et al.,* 2017).

- Interferência no metabolismo celular

No metabolismo celular, as sulfonamidas e o trimetoprim interferem na síntese de ácido fólico das bactérias, agindo de forma competitiva com o ácido para-aminobenzoico (PABA). O trimetoprim é um inibidor seletivo da redutase microbiana, e sua ação conjunta com sulfonamidas bloqueia a síntese de tetraidrofolato, essencial para o crescimento microbiano (Teixeira, Alysson *et al.,* 2019).

A resistência aos antimicrobianos torna-se complexa pois um microrganismo pode desenvolver diversos mecanismos de resistência, e um único fármaco pode ser inativado por diferentes mecanismos em várias espécies bacterianas (Scherer, 2016).

2 BACTÉRIA X ANTIMICROBIANO

O uso inadequado de antimicrobianos ocorre não apenas na ausência de prescrição médica, mas também devido a fatores como incerteza diagnóstica entre infecções bacterianas e virais, falta de exames diagnósticos e a crença de que antimicrobianos de amplo espectro são mais eficazes. Esses fatores contribuem para o desenvolvimento da resistência microbiana e falhas no tratamento. Segundo a OMS, o uso desnecessário ocorre em 50% dos casos, e várias ações são recomendadas para reduzir esse problema (Sampaio *et al.,* 2018).

Contudo, em 2010, a Anvisa publicou a RDC n. 446 para controlar o uso de medicamentos antimicrobianos, em conformidade com a CF/88 e normas globais. Essa resolução foi revogada pela RDC n 471, e está em vigor atualmente (CRFRS, 2021).

2.1 Principais problemas

Sem esses fármacos, partos prematuros seriam complicados, a maioria das cirurgias e transplantes não seriam viáveis, tratamentos contra o câncer levariam a infecções fatais e os hospitais se tornariam focos de doenças infecciosas. Em outras palavras, a ausência dos antimicrobianos resultaria na redução significativa de expectativa de vida alcançada ao longo dos anos. No entanto, a eficácia dos antibióticos está ameaçada como demonstram os estudos analisados no presente trabalho (Brito, 2012).

Há um aumento preocupante de casos de resistência não apenas a um único medicamento, mas a muitos. O termo "superbactéria" tem sido usado para descrever organismos que, em uma velocidade alarmante, tornam-se resistentes à maioria ou a todos os antibióticos disponíveis. Um exemplo é o Staphylococcus aureus resistente à meticilina, a causa mais de 100 mil infecções por ano e, além de ser uma infecção hospitalar, está se espalhando pela comunidade (Brito, 2012).

A resistência bacteriana crescente, especialmente entre patógenos perigosos, aumenta a demanda por novos medicamentos. Um estudo americano de 2008 destacou aqueles que requerem urgentemente novos tratamentos como Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, dentre outros.

A situação no Brasil é similar conforme Meyer e Picoli (2011), Neves *et al.,* (2011), Zanol *et al.,* (2010), Figueiredo *et al.,* (2009) e Santos Filho *et al.,* (2002). Contudo, desde 1963, apenas duas novas classes de antibióticos foram introduzidas: a linezolida em 2000 e a daptomicina em 2003, revelando a escassez crítica de inovações nos últimos 30 anos. Com o tempo, os antibióticos se tornam menos eficazes e não há novas classes sendo desenvolvidas para combater essas bactérias (Brito, 2012).

2.2 Novos antimicrobianos

Em um estudo publicado pela revista Nature (2024) uma equipe liderada por Michael Lobritz e Kenneth Bradley analisou um banco de 45 mil peptídeos sintéticos, diferentes dos antibióticos tradicionais e identificou várias moléculas com atividade antibacteriana contra Acinetobacter baumannii, uma das principais ameaças hospitalares durante a Covid-19. O estudo trata-se do desenvolvimento da “zosurabalpina” o novo antimicrobiano que promete combater essa bactéria, uma vez que, já se passaram mais de 50 anos desde que a FDA aprovou um novo medicamento eficaz contra bactérias gram-negativas (Mediavilla, 2024).

Não obstante, um grupo de pesquisadores da UFRN utilizou um peptídeo do escorpião Stigmurina, realizando mutações em regiões específicas para criar 31 peptídeos análogos. Essas modificações aumentaram a carga e polaridade, melhorando a ligação deles a membranas bacterianas de relevância médica. Isso potencializou as atividades antimicrobiana e anticâncer da substância, presente na peçonha do escorpião amarelo Tityus stigmurus, comum no Nordeste do Brasil (Galvão, 2023).

Ademais, o pequeno número de antibacterianos aprovados levanta questões sobre a redução da pesquisa e desenvolvimento de novos antibióticos nas últimas décadas (Mediavilla, 2024). Um dos principais fatores é o econômico, pois as prescrições são limitadas a curtos períodos (geralmente 7-10 dias) e os novos antibióticos são reservados para infecções graves ou bactérias resistentes, dificultando o retorno financeiro das indústrias farmacêuticas.

Além da rapidez com que as bactérias evoluem, o problema é que o mercado de antibióticos quase desapareceu, porque custa caro lançar uma linha de pesquisa e desenvolver ensaios clínicos, se conseguirmos chegar ao fim e ter um novo

antibiótico, é muito difícil de rentabilizar" — afirma Daniel López, especialista em superbactérias do Centro Nacional de Biotecnologia do CSIC (Mediavilla, 2024).

A falta de novos antibióticos é causada pelos baixos lucros gerados por esses medicamentos. O processo de desenvolvimento leva, em média, 14 anos, o que limita o tempo para as empresas recuperarem os custos antes que a patente expire e surjam os genéricos. Além disso, os custos de lançamento podem chegar a 1,7 bilhões de dólares, tornando o investimento em novos antibióticos pouco atrativo para as empresas (Lopes, 2023).

CONCLUSÃO

Resistência bacteriana é um problema elementar na saúde pública, logo todos os envolvidos devem ser responsáveis por fomentar discussões sobre possíveis soluções futuras, reunindo as informações já existentes para que não seja uma questão irreversível em um futuro bem próximo. Dessa forma, devem examinar de maneira ampla os mecanismos da resistência bacteriana, os principais patógenos envolvidos, a frequência e a gravidade das infecções que causam, bem como o impacto desse problema nos sistemas de saúde, tanto no Brasil quanto globalmente. Também estratégias educativas para a população e equipes multidisciplinares da linha de frente, assim como o desenvolvimento de políticas governamentais voltadas à saúde pública, para evitar a negligência diante da crescente ameaça da resistência bacteriana.

REFERÊNCIAS

BRAGA, Renan Corrêa. **História dos antibióticos:** uma revisão de literatura. Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, 2019.

BRITO, Monique Araujo de; CORDEIRO, Benedito Carlos. Necessidade de novos antibióticos. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 48, p. 247-249, 2012.

CARVALHO, Juliana Jeanne Vieira de *et al.* Bactérias multirresistentes e seus impactos na saúde pública: Uma responsabilidade social. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 6, p. 3, 2021.

CRFRS. **Anvisa publica RDC nº 471/2021 sobre antimicrobianos.** 2021. Disponível em: https://crfrs.org.br/noticias/anvisa-publica-rdc-no-4712021-sobre-antimicrobianos Acesso em: 18 set. 2024.

DEL FIO, Fernando de Sá; MATTOS FILHO, Thales Rocha de; GROPPO, Francisco Carlos. Resistência bacteriana. **Rev. Bras. Med**, v. 57, n. 10, p. 1129-1140, 2000.

COSTA, Anderson Luiz Pena; JUNIOR, A. C. S. S. Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura. **Estação Científica (UNIFAP)**, v. 7, n. 2, p. 45-57, 2017.

GALVÃO, Wilson. **Novos antibióticos.** Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 2023. Disponível em: https://ufrn.br/imprensa/reportagens-e-saberes/75202/novos-antibioticos. Acesso em: 18 set. 2024.

GUIMARÃES, Denise Oliveira; MOMESSO, Luciano da Silva; PUPO, Mônica Tallarico. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Química nova**, v. 33, p. 667-679, 2010.

LOPES, Bernardo Pereira Martins Dias. **Estratégias moleculares para o desenvolvimento de novos antibióticos**. 2023. Tese de Doutorado.

MEDIAVILLA, Daniel. Nova classe de antibióticos consegue matar bactérias super-resistentes, anuncia laboratório. **El País,** 2024**.** Disponível em: https://oglobo.globo.com/saude/noticia/2024/01/04/zosurabalpina-novo-tipo-de-antibiotico-que-combate-uma-superbacteria-mortal.ghtml. Acesso em: 18 set. 2024.

MOTA, Rinaldo Aparecido *et al.* Utilização indiscriminada de antimicrobianos e sua contribuição a multirresitência bacteriana. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 42, n. 6, p. 465-470, 2005.

ROCHA, Michely Adriana; PRADO, Rosemary; TAKETANI, Natália Franco. Malacidinas: uma nova classe de antibióticos e seu potencial terapêutico. **Ensaios USF,** v. 3, n. 2, p. 14-22, 2019.

SAMPAIO, Pamella da Silva; SANCHO, Leyla Gomes; LAGO, Regina Ferro do. Implementação da nova regulamentação para prescrição e dispensação de antimicrobianos: possibilidades e desafios. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 26, n. 1, p. 15-22, 2018.

SANTOS, Neusa de Queiroz. A resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar. **Texto & Contexto-Enfermagem**, v. 13, p. 64-70, 2004.

SCHERER, Carolina Boesel; BOTONI, Larissa Silveira; COSTA-VAL, Adriane Pimenta. Mecanismos de ação de antimicrobianos e resistência bacteriana. **Veterinária**, v. 4, n. 13, p. 12-20, 2016.

SILVEIRA, Gustavo Pozza et al. Estratégias utilizadas no combate a resistência bacteriana. **Química Nova**, v. 29, p. 844-855, 2006.

TEIXEIRA, Alysson Ribeiro *et al.* Resistência bacteriana relacionada ao uso indiscriminado de antibióticos. **Revista Saúde em Foco,** edição nº11, 2019.