

RESISTÊNCIA BACTERIANA: PERSPECTIVAS DE CONTROLE

BACTERIAL RESISTANCE: CONTROL PERSPECTIVES

¹MORAES, Laura Batistella Pires de; ¹VENERANDO, R.
¹Curso de Biomedicina – Centro Universitário das Faculdades
Integradas de Ourinhos

RESUMO

A resistência bacteriana é um fenômeno natural que ocorre com o passar do tempo com a exposição dos micro-organismos aos antibióticos. Um dos principais interferentes no aumento iminente de bactérias resistentes é o uso incorreto desses medicamentos. Outro ponto observado é a falta de investimento em pesquisas, atrasando os estudos e testes de novos medicamentos. Casos de infecções que eram facilmente tratadas com antibióticos básicos hoje apresentam grandes números em casos de internações e óbitos. Bactérias como *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e *Mycobacterium tuberculosis* são exemplos significativos dessa ocorrência, tornando-se um dos maiores problemas atuais na saúde pública mundial. Na busca para controlar esse avanço desenfreado de resistência em micro-organismos, novos antibióticos naturais, semisintéticos e sintéticos estão sendo pesquisados. Novas tecnologias antibióticas estão em desenvolvimento, como a de nanoantibióticos e inibidores estruturais bacterianos específicos. Esta revisão bibliográfica foi feita utilizando-se de 16 artigos científicos publicados entre 2010 e 2021, com o objetivo de analisar as causas do avanço inesperado da resistência bacteriana, e também apresentar substâncias com potencial antimicrobiano encontradas naturalmente na fauna e flora, com intuito de introduzi-las em tratamentos de infecções resistentes para retomar o equilíbrio, evitando um avanço para a era pós-antibiótica.

Palavras-chave: Resistência Bacteriana; Superbactérias; Saúde Pública; Antibióticos; Antimicrobianos.

ABSTRACT

Bacterial resistance is a natural phenomenon that occurs over time with the exposure of microorganisms to antibiotics. One of the main factors in the imminent increase in resistant bacteria is the incorrect use of these drugs. Another point observed is the lack of investment in research, delaying the studies and tests of new drugs. Cases of infections that were easily treated with basic antibiotics now have large numbers of hospitalizations and deaths. Bacteria such as *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* and *Mycobacterium tuberculosis* are significant examples of this occurrence, making it one of the biggest current problems in public health worldwide. Looking forward to control this rampant advance of resistance in microorganisms, new natural, semi-synthetic and synthetic antibiotics are being researched. New antibiotic technologies are under development, such as nanoantibiotics and specific bacterial structural inhibitors. This bibliographic review was carried out using 16 scientific articles published between 2010 and 2021, with the objective of analyzing the causes of the unexpected advance of bacterial resistance, and also presenting substances with antimicrobial potential found naturally in fauna and flora, in order to introduce them into treatments for resistant infections to restore balance, preventing a move into the post-antibiotic era.

Keywords: Bacterial resistance; Superbacterias; Public health; Antibiotics; Antimicrobials.

INTRODUÇÃO

Uma grande barreira vem se erguendo no caminho dos tratamentos medicinais clássicos nos últimos tempos: os antimicrobianos de uso padrão estão se tornando ineficazes no combate às doenças bacterianas. Isso está acontecendo devido ao uso errôneo e prolongado desses medicamentos, resultando na seleção dos patógenos mais resistentes, que prevalecem e se multiplicam. (BAPTISTA, 2013).

A resistência bacteriana é um processo que ocorre naturalmente com o passar do

tempo de exposição aos compostos antimicrobianos, porém o uso indiscriminado de medicamentos que está ocorrendo na atualidade fez com que isso ocorresse bem mais rápido do que os pesquisadores estimavam, desencadeando um grande problema na saúde pública. Além de selecionar cepas de bactérias resistentes, o uso inadequado de antibióticos tem inúmeras consequências, como o aumento da morbidade e mortalidade, prolongamento no tempo de internação, elevado risco de complicações, aumento dos gastos financeiros, bem como a redução do estoque de antibióticos disponíveis para tratar doenças infecciosas. (PRATES, 2020).

Casos de enfermidades causadas por bactérias resistentes necessitam de maiores doses de medicamentos, a ponto de se tornarem prejudiciais à saúde, o que torna o uso inviável. Hoje, o fenômeno designado de "superbactérias" costuma ser um dos principais assuntos debatidos em diversos países desenvolvidos ou em desenvolvimento. De acordo com a *World Health Organization* (WHO), as bactérias com mais significado clínico em casos de resistência e infecções nosocomiais são *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* e *Treponema pallidum*. (SILVA; AQUINO, 2018). Devido a esse fato, apontou-se a necessidade dos governos mundiais em incentivar o desenvolvimento de novos antibióticos com custo baixo e alta distribuição, com o objetivo de reverter o quadro atual, visto que em um estudo de 2014, realizado pelo governo britânico, o número de mortes decorrentes de infecções resistentes poderá chegar a 10 milhões por ano até 2050. (O'NEILL, 2014).

O objetivo desse estudo é evidenciar as causas em torno da resistência bacteriana à medicamentos de uso comum, motivo de preocupação na comunidade científica e saúde pública, e ainda explorar possíveis formas de conter o rápido avanço dessa situação.

METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa, pela busca de publicações referentes ao tema indexados nas bases de dados: Google Acadêmico, *PubMed*, *Lilacs*, *Scielo*. Para a busca dos artigos, foram utilizados os unitermos: resistência bacteriana, superbactérias, saúde pública, antibióticos e antimicrobianos. Os artigos foram escolhidos mediante a leitura dos respectivos resumos, em seguida seus conteúdos foram analisados por meio da leitura integral de cada um. Os critérios para inclusão estabelecidos foram artigos publicados no período de 2010 a 2021, disponíveis nas bases de dados, em português e inglês com acesso na íntegra. Os

critérios de exclusão foram os estudos cuja abordagem não forneceu subsídio para completar a pesquisa. Finalmente, foram utilizados na elaboração deste estudo, um total de 16 artigos científicos recentes publicados na língua portuguesa e inglesa.

DESENVOLVIMENTO

Os antibióticos começaram a ser estudados em 1928, quando Alexandre Fleming descobriu a penicilina, assim iniciando o desenvolvimento de novos medicamentos direcionados para o tratamento de doenças causadas por bactérias, aumentando a diversidade e abrangência. Esses medicamentos são capazes de conter e tratar infecções bacterianas, por meio da inativação de mecanismos e componentes essenciais para a multiplicação de micro-organismos. (PRATES *et al.*, 2020).

Pela diversidade de bactérias existentes, são necessários compostos de várias origens para que exista um tratamento eficiente para cada tipo. De forma sucinta, existem três classes de antibiótico em relação à origem: antibióticos naturais, obtidos a partir de organismos vivos, como fungos e as próprias bactérias; antibióticos semisintéticos, em que substâncias de origem natural são submetidas a processos de síntese em laboratório; e antibióticos sintéticos, que são compostos produzidos em laboratório. Outro método de classificação é pela ação do antibiótico sobre as células bacterianas, sendo estas bacteriostáticas ou bactericidas. (COSTA; JUNIOR, 2017; GUIMARÃES *et al.*, 2010).

Os antibióticos são compostos capazes de conter e combater infecções bacterianas, mas por conta do uso errôneo disseminado na atualidade, houve um grande aumento na quantidade de micro-organismos resistentes capazes de causar enfermidades muito mais graves e difíceis de tratar, fazendo com que tais medicamentos se tornassem ineficazes nas doses padronizadas, tornando o uso inviável. Esse fato se tornou preocupante para a saúde pública mundial, e colocou em pauta a investigação desses seres resistentes e o investimento em novas formas de contê-los. (LIMA; TREVISAN, 2021).

Uma bactéria é considerada resistente a um antibiótico quando é capaz de crescer *in vitro* em concentração em que a droga alcança seu ambiente. Para isso, esses micro-organismos desenvolvem mecanismos fisiológicos ajustados geneticamente, como o bloqueio da entrada do antimicrobiano na célula, para garantir a sobrevivência ao contato. Uma outra alteração genética foi a capacidade da destruição do fármaco, assim o inviabilizando no tratamento. (BAPTISTA, 2013).

Nesse cenário o principal vilão é o uso exacerbado de antibióticos, sendo por uso desnecessário, como em caso de infecções não-bacterianas e uso prolongado ou interrompido. Um outro fator observado nos estudos de Silva e Aquino (2018) aponta uma possível explicação para o aumento tão rápido da resistência natural das bactérias: o enorme uso de antibióticos na agropecuária, que influencia diretamente a microbiota desse ambiente, resultando em umas das principais bactérias resistentes de preocupação clínica: *Salmonella* spp. e *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) e *Enterococcus* resistente à vancomicina (VRE).

Segundo Costa e Junior (2017), a resistência aos compostos antimicrobianos é dividida em três tipos: o primeiro é o caso da existência de características intrínsecas de certas espécies de bactérias que, por sua característica estrutural ou funcional inerente, podem resistir à ação de um dado antibiótico, ou seja, resistência natural; o segundo caso é a resistência adquirida, resultante de mutações ocorrentes na replicação celular ou por intermédio de agentes mutagênicos, e, por fim, o terceiro caso, que é a resistência adquirida pela obtenção do material genético de um micro-organismo possuidor de genes resistentes, assim propagados por meio de conjugação bacteriana: a transformação e a transdução.

Devido ao fato de o número de bactérias resistentes estar aumentando cada vez mais, foi decidida a criação de uma terminologia padronizada para identificar esses micro-organismos, identificando os padrões de resistência. O primeiro grupo é o MDR (*multidrug-resistant*), classificando micro-organismos resistentes a um antibiótico de três ou mais classes; o grupo XDR (*extensively drug-resistant*) classifica as bactérias resistentes a apenas uma ou duas classes de fármacos, e o último grupo, o PDR (*pandrug-resistant*), que engloba os micro-organismos resistentes a todos e todas as classes de antimicrobianos. Para certos grupos de bactérias foram criados grupos específicos, por estas apresentarem resistência ao antibiótico chave em seu tratamento, tendo como exemplo o MRSA (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*), que são *S. aureus* resistentes à meticilina. Outra sigla com importância nessa área é ESKAPE, que é a abreviação das bactérias comumente ocorrentes em casos de infecções nosocomiais: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter* spp. (COSTA, 2019).

Nos últimos anos, os antibióticos de uso padrão perderam a eficácia, o que

complicou o tratamento em casos de infecções por elas causadas, levando muitos casos à óbito, evidenciando uma crise na Saúde Pública, decretada pela Agência Americana de Alimentos e Medicamentos (FDA) em 2012. Em contrapartida, a quantidade de antibióticos em teste diminui cada vez mais, visto que, no quesito lucro, essas pesquisas não são atraentes às empresas farmacêuticas. Isso acontece por conta dos rigorosos critérios da FDA, tendo em base detalhes mínimos na quantidade de dosagem até o tempo de mercados dos medicamentos. (RIBEIRO, 2021).

Segundo Mendes et al. (2020), os antibióticos são os medicamentos mais vendidos atualmente, mesmo sem a prescrição médica. Esse fato denuncia a prática de mau uso, o que acarretou a situação crítica de era pós-antibiótica, em que a maioria está se tornando ineficaz. Assim, mesmo com a falta de investimento, a comunidade médica e científica está em busca de novos compostos com propriedades antimicrobianas, tanto sintéticas como naturais. Várias pesquisas estão sendo feitas com cianobactérias, fungos e até mesmo animais como formigas e répteis, com o intuito de retomar o controle frente às infecções resistentes.

Visto a necessidade de novos compostos antimicrobianos, tanto a fauna como a flora estão em pauta como objeto de pesquisa, visto que muitas plantas e animais são produtores de substâncias capazes de combater infecções bacterianas. Uma dessas substâncias são as formicamicinas são provenientes de uma nova espécie de bactéria, *Streptomyces formicae*, foi isolada de formigas *Tetraponera penzigi*. Tais bactérias produzem policetideos pentacíclicos, que apresentaram resultados promissores na inibição de casos de infecção por MRSA e VRE. (QIN et al., 2017).

Outra substância de origem animal em pesquisa são os peptídeos provenientes do dragão de Komodo (*Varanus komodoensis*). Este lagarto chamou a atenção dos pesquisadores por conta de sua imunidade inata, visto que esta espécie possui grande número de bactérias patogênicas em seu organismo. Ao estudar o sangue do animal, cientistas da Universidade George Mason dos Estados Unidos encontraram peptídeos catiônicos (CAMPs) com alto potencial antibacteriano. Em testes contra cepas resistentes de *Pseudomonas aeruginosa* e o *Staphylococcus aureus*, resultados convincentes da capacidade de combate foram obtidos. (BISHOP et al., 2017).

A teixobactina é um antimicrobiano com amplo espectro, e um dos pontos de interesse em torno deste medicamento é a capacidade de inibir infecções crônicas de cepas resistentes, como *Clostridium difficile*, *Mycobacterium tuberculosis*, e MSRA.

Esta substância apresenta ação relacionada com antibióticos de uso padrão no tratamento dessas infecções, como vancomicina, ciclofosfamida e amoxicilina. Nos testes realizados, com administração intravenosa, observou-se alta eficácia e nenhum efeito colateral. (LING *et al.*, 2015).

Uma nova classe de antimicrobianos está sendo desenvolvida a partir da síntese de bactérias naturalmente ocorrentes na microbiota humana. Um exemplo de antibiotico dessa classe é a lugdunina, que se mostrou eficaz no combate de MDR, VRE e MRSA nos ensaios laboratoriais até então realizados. (ZIPPERER *et al.* 2016).

A pseudouridimicina é o primeiro antibiótico capaz de interagir com o sitio de ligação específico do nucleosídeo-trifosfato (NTP). Possui amplo espectro de ação, por funcionar como inibidor análogo de nucleosídeo seletivo da RNA polimerase (RNAP) bacteriana. Por ser capaz de interagir com o local de ligação específico do NTP, não tem interferência sobre a RNA polimerase humana, evidenciando-se o uso seguro. Nos testes laboratoriais realizados, apresentou grande eficácia no combate a bactérias Gram-positivo, como *Streptococcus pyogenes*, e Gram-negativas, como *Escherichia coli*. (MAFFIOLI *et al.*, 2017).

Uma outra aposta na pesquisa de novos meios antimicrobianos são os nanoantibióticos, desenvolvido por cientistas brasileiros do Centro Nacional de Pesquisa em Energia e Materiais de Campinas. Essa substância está em fase de testes e trata-se da associação de nanopartículas de prata e ampicilina revestidos por sílica otimizada. Os primeiros resultados obtidos evidenciam alto potencial inibidor contra cepas de *Escherichia coli*. Por ser um novo medicamento, não se sabe ao certo como funciona seu mecanismo de ação, mas foram observados interrompimento da síntese de parede celular e inibição enzimática pela citotoxicidade das partículas de prata. Um ponto a ser observado nesse estudo é a substituição da prata por uma molécula com maior biocompatibilidade com o organismo, visto que quando administradas isoladamente, podem causar efeitos não desejáveis. (DE OLIVEIRA *et al.*, 2017).

Um dos mecanismos de obtenção energia bacteriana é a bomba de sódio respiratória, observada na membrana celular em espécies como *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis*. Com esse conhecimento, pesquisadores do Centro de Pesquisa Hospitalar Albrechtsen de St. Boniface e da Universidade de Manitoba do Canadá investiram na criação de um

composto capaz de inibir tal mecanismo. A substância foi obtida a partir da korormicina, um antibiótico isolado de *Pseudalteromonas* spp, e foi nomeada PEG- 2S. Na fase de testes, os resultados obtidos foram excepcionais na inibição da bomba de sódio, e por possuir alta especificidade deste mecanismo, não apresentou efeitos colaterais em humanos. (DIBROV et al., 2017).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A resistência bacteriana é um processo natural que, por conta do uso descuidado de antibióticos juntamente com a falta de financiamento para pesquisa, ocorreu de forma desenfreada, superando a velocidade de pesquisa de novos medicamentos para combater infecções causadas por micro-organismos resistentes, aumentando o número de internações e óbitos por doenças que antes eram facilmente tratadas.

Para que o equilíbrio seja retomado, pesquisadores e cientistas estão empenhados no desenvolvimento de novas substâncias, desde antibióticos naturais provenientes da fauna e flora até novas tecnologias como nanoantibióticos e inibidores sintéticos de mecanismos essenciais para a proliferação bacteriana.

Além da pesquisa de novos antibióticos, outro fator importante na retomada de controle frente a esse problema é a prevenção do adquirento de resistência a esses novos medicamentos, por meio do uso consciente e justificado, com doses e tempo de tratamento adequados e treinamento e capacitação dos profissionais de saúde. O cuidado em atividades agropecuárias deverá ser redobrado para evitar contaminação ambiental pelos antibióticos.

Por fim, para que a relação entre antibióticos e micro-organismos se mantenha constante e saudável, deve-se investir na ciência, nas pesquisas e em profissionais competentes.

REFERÊNCIAS

BAPTISTA, M. G. F. M. **Mecanismos de Resistência aos Antibióticos**. 42f. Monografia (Dissertação de Mestrado) - Curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia, Lisboa. 2013.

BISHOP, B. M.; JUBA, M. L.; RUSSO, P. S.; DEVINE, M.; BARKSDALE, S. M.; SCOTT, S.; SETTLAGE, R.; MICHALAK, M.; GUPTA, K.; VLIET, K.; SCHNUR, J.; VAN HOEK,

M. L. Discovery of Novel Antimicrobial Peptides from *Varanus komodoensis* (Komodo Dragon) by Large-Scale Analyses and De-Novo-Assisted Sequencing Using Electron-Transfer Dissociation Mass Spectrometry. **Journal of Proteome Research**, v. 16, n. 4, p. 1470—1482, 2017.

COSTA, A. L. P.; 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.

DE OLIVEIRA, J. F. A; SAITO, A.; BIDO, A. T.; KOBARG, J.; STASSEN, H. K.; CARDOSO, M. B. Defeating Bacterial Resistance and Preventing Mammalian Cells Toxicity Through Rational Design of Antibiotic-Functionalized Nanoparticles. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 1-10, 2017.

DIBROV, P.; DIBROV, E.; MADDAFORD, T. G.; KENNETH, M.; NELSON, J.; RESCH, C.; PIERCE, G. N. Development of a novel rationally designed antibiotic to inhibit a nontraditional bacterial target. **Canadian Journal of Physiology and pharmacology**, v. 95, n. 5, p. 595-603, 2017.

GUIMARÃES, D. O.; MOMESSO, L. S.; PUPO, M. T. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Química Nova**, v.33, n. 3, p. 667-679, 2010.

LIMA, T.M.L. & TREVISAN, M. 2021. Processos fermentativos direcionados a produção de antibióticos: uma alternativa a resistência de bactérias. **Revista PubSaúde, Tocantins**, 6, 159, 2021.

LING, L. L.; SCHNEIDER, T.; PEOPLES, A. J.; SPOERING, A. L.; ENGELS, I.; CONLON, B. P.; MUELLER, A.; SCHABERLE, T. F.; HUGHES, D. E.; EPSTEIN, S.; JONES, M.; LAZARIDES, L.; STEADMAN, V. A.; COHEN, D. R.; FELIX, C. R.; FETTERMAN, K. A.; MILLETT, W. P.; NITTI, A. G.; ZULLO, A. M.; CHEN, C.; LEWIS, K. A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance. **Nature**, v. 517, n. 7535, p. 455-459, 2015.

MAFFIOLI, S. I; ZHANG, Y.; DEGEN, D.; CARZANIGA, T.; DEL GATTO, G.; SERINA, S.; MONCIARDINI, P.; MAZZETTI, C.; GUGLIERAME, P.; CANDIANI, G.; CHIRIAC, A. I.; FACCHETTI, G.; KALTOFEN, P.; SAHL, H. G.; DEHÖ, G.; DONADIO, S.; EBRIGHT, R. H. Antibacterial nucleoside-analog inhibitor of bacterial RNA Polymerase. **Cell**, v. 169, n. 7, p. 1240-1248, 2017.

MENDES, F. L. R; CARVALHO, E. M; ABRANTES; J.A; NOGUEIRA; J. M. R. Buscando novos antimicrobianos: avaliação da atividade antibacteriana de extratos de *Eugenia brasiliensis*. **Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)**, Rio de Janeiro, 2020.

O'NEILL, J. **Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations**. Review Antimicrob Resist, 2014.

PRATES, F. I. F.; SILVA, G. F.; FERNANDES, R. A.; CESAR, J.J. Agravos provocados pela resistência bacteriana: um problema de saúde pública mundial. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research — BJSCR**, Minas Gerais, v.32, n.2, p.131-138, 2020.

QIN, Z.; MUNNOCH, J. T.; DEVINE, R.; HOLMES, N. A.; SEIPKE, R. F.; WILKINSON, K. A.; WILKINSON, B.; HUTCHINGS, M. I. Formicamycins, antibacterial polyketides

produced by *Streptomyces formicae* isolated from African *Tetraponera* plantants. **Chemical Science**, v. 8, n. 4, p. 3218-3227, 2017.

RIBEIRO, B. D. D. **Novos compostos antimicrobianos no combate à resistência bacteriana a antibióticos**. Monografia (Dissertação de Mestrado) - Faculdade de Ciências e Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade do Porto, 2021.

SILVA, M. O.; AQUINO, S. Resistência aos antimicrobianos: uma revisão dos desafios na busca por novas alternativas de tratamento. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, Santa Cruz do Sul, v. 8, n. 4, 2018.

ZIPPERER, A.; KONNERTH, M. C.; LAUX, C.; BERSCHIED, A.; JANEK, D.; WEINDENMAIER, C.; BURIAN, M.; SCHILLING, N. A.; SLAVETINSKY, C.; MARSCHAL, M.; WILLMANN, M.; KALBACHER, H.; SCHITTEK, B.; BROTZ-OESTERHELT, H.; GROND, S.; PESCHEL, A.; KRISMER, B. Human commensals producing a novel antibiotic impair pathogen colonization. *Nature*, v. 535, n. 7613, p. 511-516, 2016.