

SUPERBACTÉRIAS: A EVOLUÇÃO DA ESPÉCIE

FERNANDO SUFFI DA SILVA¹, KAINAN RAMIRO MANZOTTI¹, TATIANE FERREIRA PETRONI²

¹ DISCENTES DO CURSO DE BIOMEDICINA DAS FITL-AEMS; ² DOCENTE DO CURSO DE BIOMEDICINA DAS FITL-AEMS

Desde o surgimento das primeiras bactérias, o homem busca descobrir fármacos para prevenção das infecções causadas por estas. Alexander Fleming, em 1928 descobriu o primeiro antibiótico, a penicilina. A partir de então, acreditou-se ter descoberto a cura para todas as doenças infecciosas. Entretanto, logo após a descoberta da penicilina, já foram registrados os primeiros casos de infecções por bactérias resistentes aos antibióticos disponíveis. A resistência aos antibióticos é uma consequência natural da habilidade da bactéria de se adaptar ao meio; porém, o uso indiscriminado de antibióticos contribui para a seleção das mais resistentes. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), mais de 50% das prescrições de antibióticos no mundo são inadequadas. E o problema ganha destaque quando aparecem os surtos, como o que ocorreu em 2010 no Brasil com a KPC (*Klebsiella pneumoniae carbapenemase*); que causou mortes no Distrito Federal e em outros estados do país. Os mecanismos de resistência aos antimicrobianos são decorrentes de alterações genéticas que podem ocorrer através de mutações cromossômicas, transferência de plasmídeos entre bactérias e por elementos de transposição. Portanto, este trabalho teve como objetivo descrever o mecanismo de ação dos antibióticos na célula bacteriana; apresentar a forma como estas adquirem resistência e a importância do surgimento das chamadas superbactérias para o ambiente hospitalar.

Palavras-Chave: Antibióticos, Bactérias, Resistência

1. INTRODUÇÃO

As bactérias são parte integral e inseparável da vida na Terra. Elas são encontradas em qualquer lugar; revestem a pele, as mucosas e cobrem o trato intestinal dos homens e dos animais. Estão intrinsecamente ligadas à vida dos organismos e aos amplos ambientes em que habitam (SANTOS, 2004).

Algumas bactérias, consideradas comensais, residem no organismo e não trazem prejuízo a este; pelo contrário, protegem contra a colonização de bactérias consideradas patogênicas, por competir com estas por espaço e alimento. Outras, no entanto, ditas patogênicas podem causar doenças em humanos, animais e plantas.

Antes do desenvolvimento dos antibióticos, muitas pessoas morriam de doenças que hoje não são mais consideradas perigosas. O simples fato de machucar-se em um prego poderia, eventualmente, levar à morte (FIOCRUZ).

Com a descoberta do primeiro antibiótico, a penicilina, por Alexander Fleming em 1928, muitas infecções bacterianas puderam ser tratadas com sucesso. Doenças como pneumonia, sífilis, gonorreia, febre reumática e tuberculose deixaram de ser fatais. Além disso, a penicilina foi utilizada durante a II Guerra Mundial, salvando a vida de milhões de soldados feridos nos campos de batalha (FIOCRUZ). Nesta época acreditou-se ter encontrado a cura para todas as doenças.

No entanto, logo após a descoberta dos primeiros antibióticos, surgiram os primeiros casos de resistência a estes. O fato das bactérias apresentarem um curto tempo de geração faz com que elas apresentem uma capacidade de se adaptar rapidamente às mudanças no ambiente. Assim, quando os antibióticos são introduzidos no ambiente, as bactérias respondem tornando-se resistentes a estas drogas. Portanto, a resistência aos antibióticos é uma consequência natural da habilidade bacteriana de se adaptar. O uso indiscriminado de antibióticos, tanto na medicina quanto na produção de alimentos para animais, e na agricultura, é que aumenta a pressão seletiva, selecionando as bactérias (SANTOS, 2004).

A velocidade com que as bactérias desenvolvem resistência aos antibióticos é maior do que a velocidade com que novos fármacos são elaborados. Isto nos leva a pensar que em breve não teremos mais antibióticos disponíveis para o tratamento de determinadas infecções bacterianas; contrariando a ideia do início do século XX, em que se pensou ter descoberto a cura para todas as doenças.

Diante disto, este trabalho teve como objetivo descrever o mecanismo de ação dos antibióticos na célula bacteriana; apresentar a forma como estas adquirem resistência e a importância do surgimento das chamadas superbactérias para o ambiente hospitalar.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 MECANISMO DE AÇÃO DOS ANTIBIÓTICOS

O termo antibiótico refere-se ao produto metabólico de um organismo que é prejudicial ou inibidor para outro microrganismo, mesmo em concentrações pequenas. Existem diversos tipos de antibióticos, com diferentes espectros de ação, ou seja, que atingem determinados tipos de bactérias.

Os antibióticos podem ser Bactericidas, quando matam a bactéria; ou Bacteriostáticos, quando impedem seu crescimento. Além disso, estes podem atuar em quatro locais distintos na célula bacteriana: a) parede celular; b) membrana plasmática; c) síntese de proteínas; ou d) síntese dos ácidos nucleicos (MURRAY)

A essência dos antibióticos está na chamada Toxicidade Seletiva; ou seja, na capacidade de matar ou inibir o microrganismo sem afetar o hospedeiro. E esta toxicidade ao hospedeiro é evitada graças às diferenças entre a estrutura e a composição química das células procarióticas das bactérias com as eucarióticas dos humanos.

Inibição da síntese da Parede Celular

A inibição da síntese da parede celular bacteriana é o mecanismo mais frequente de atividade antibiótica. Quase todos os antibióticos dotados deste mecanismo de ação são classificados como β -lactâmicos. Exemplos de β -lactâmicos podem ser citados: penicilinas, cefalosporinas, cefamicinas, carbapenêmicos, monobactâmicos; os quais compartilham um anel β -lactâmico em comum em suas estruturas. Como exemplo de outros antibióticos que atuam na síntese da parede cabe citar a vancomicina, bacitracina, isoniacida, etambutol, cicloserina entre outros (MURRAY).

O principal componente estrutural da parede celular bacteriana é a capa de peptidoglicano. A estrutura básica é uma cadeia de 10 a 65 resíduos dissacarídeos formados por moléculas de N-acetilglicosamina (NAG) que alternam com moléculas de ácido N-acetilmurâmico (NAM). Estas cadeias

entrelaçam entre si através de pontes peptídicas, que conferem à bactéria uma cobertura rígida. Enzimas específicas, pertencentes a uma grande família de serina proteases catalisam a formação das cadeias e das pontes (Ex: transpeptidases, transglicosilases, carboxipeptidases). Estas enzimas reguladoras são denominadas Proteínas de ligação à penicilina (PBP). Quando bactérias em proliferação se expõem a estes antibióticos, o fármaco se une a PBPs específicas da parede celular bacteriana e inibe a formação de pontes entre as cadeias de peptidoglicano. Por sua vez, este processo ativa certas autolisinas, que degradam a parede celular e destroem a bactéria. Portanto, os antibióticos β -lactâmicos atuam como fármacos bactericidas (MURRAY).

As bactérias adquirem resistência aos antibióticos β -lactâmicos através de três mecanismos gerais: 1) evitando a interação entre o antibiótico e a molécula de PBP; 2) Modificando a ligação do antibiótico à PBP; e 3) Hidrolisando o antibiótico através de enzimas denominadas β -lactamases (MURRAY)

Outros mecanismos de ação

A segunda grande família de antibióticos é formada por antibióticos que atuam inibindo a síntese de proteínas, como os aminoglicosídeos, oxazolidonas, cloranfenicol, macrolídeos, clindamicina, estreptograminas entre outros (MURRAY).

Antibióticos que atuam inibindo a síntese de ácidos nucleicos podem ser citados: quinilonas, rifampicina, metronidazol entre outros. E como exemplo de antibióticos que atuam na membrana plasmática, as polimixinas (MURRAY).

2.2 TIPOS DE RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS

Resistência Plasmidial

Quanto à estrutura bacteriana, além do DNA cromossômico, as células bacterianas podem conter pequenas moléculas circulares de DNA denominadas plasmídios.

Certos plasmídios possuem genes responsáveis pela síntese de enzimas que destroem um antibiótico antes que ele destrua a bactéria. São os chamados plasmídios R (de resistência aos antibióticos). Eles também possuem genes que permitem sua passagem de uma bactéria para outra fator F. (NÚBIA)

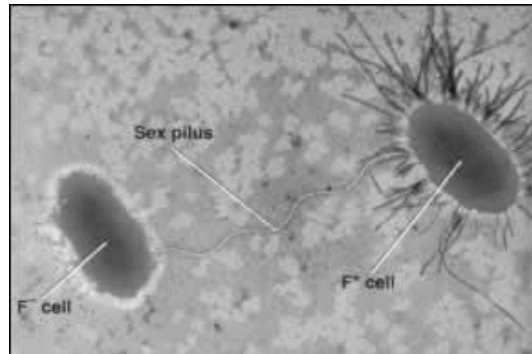


FIGURA 1. BACTÉRIAS EXIBINDO FÍMBRIAS OU PILI SEXUAL RESPONSÁVEIS PELA TRANSFERÊNCIA DE PLASMÍDIOS

Quando dois ou mais tipos de plasmídios R estão presentes em uma mesma bactéria, os genes de um deles podem passar para outro por recombinação gênica: conjugação, transformação ou transdução. Esse mecanismo faz com que surjam plasmídios R portadores de diversos genes para resistência a diferentes antibióticos (NÚBIA)

Resistência Cromossômica

Como a resistência cromossômica depende de mutação espontânea, que é um evento raro, ela é dirigida quase sempre a uma só droga e os genes são transferidos com uma frequência relativamente baixa; por isso, seu impacto clínico é menor que o da resistência plasmidial.

Entretanto, bactérias sensíveis podem receber genes cromossômicos mutantes de bactérias já resistentes, através dos processos de transformação, conjugação ou transdução.

Resistência por Transposons

O transposon corresponde à pequena sequência de DNA que é capaz de se mover dentro do genoma, de uma localização para outra. São fragmentos de DNA linear considerados elementos genéticos móveis, capazes de se inserir em diferentes pontos do cromossomo bacteriano. Após sua inserção em um determinado sítio do cromossomo, o transposon pode deixar uma cópia neste sítio, e inserir-se em outro ponto do cromossomo, um fenômeno denominado transposição. Os transposons codificam uma ou mais proteínas que conferem características como resistência a drogas antimicrobianas, enterotoxinas e enzimas degradativas.

Foi descoberto em 1974 que grande parte dos genes de resistência considerados plasmidiais ou cromossômicos estão localizados sobre transposons e apresentam as propriedades destes: disseminação rápida dentro da célula ou entre células.

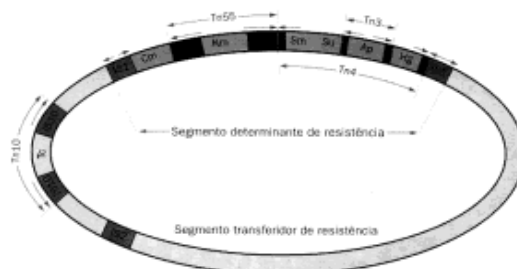


FIGURA 2. TRANSPOSONS SÃO SEGMENTOS DE DNA COM GRANDE MOBILIDADE, GRANDE PARTE DOS GENES DE RESISTÊNCIA ENCONTRA SE PRESENTE NESSA ESTRUTURA.

2.3 O USO INDISCRIMINADO DE ANTIBIÓTICOS E O SURGIMENTO DAS SUPERBACTÉRIAS

Quando uma colônia de bactérias recebe uma pequena dose de um determinado antibiótico, ocorre a morte da maioria delas, sobrevivendo aquelas portadoras de variações que conferem resistência ao medicamento. Os descendentes das bactérias sobreviventes não morrem com a mesma dose do antibiótico, evidenciando que as variações são hereditárias. Se a dose do antibiótico for aumentada, novamente algumas resistentes à nova dose

sobreviverão. Enfim, prosseguindo com o aumento progressivo das doses dos antibióticos obtém-se, ao final, bactérias resistentes a altas dosagens do antibiótico. É interessante salientar que as variações genéticas são provocadas por mutações espontâneas. Logo, não é a presença do antibiótico que provoca o aparecimento das mutações; na realidade elas surgem espontaneamente, e o antibiótico apenas seleciona as mais resistentes.

Pelo fato de os antibióticos apresentarem diferentes mecanismos de ação, as bactérias por sua vez, desenvolveram diferentes mecanismos de resistência. Normalmente a resistência bacteriana aos antibióticos é devido a: a) uma mudança na permeabilidade da membrana celular que, ou impede a entrada do antibiótico na célula, ou faz com que o antibiótico seja bombeado para fora da célula (Efluxo Ativo); b) aquisição da capacidade de degradar ou inativar o antibiótico; ou c) surgimento de uma mutação que altera o alvo de um antibiótico de modo que o novo alvo não seja afetado.

O uso indiscriminado de antibióticos tem contribuído para o surgimento das chamadas superbactérias. De acordo com Presidente da Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI), Marco Antônio Cyrillo, uma das preocupações centrais é referente ao uso indiscriminado de antibióticos. Cyrillo explica que os antibióticos matam as bactérias sensíveis; entretanto as que sobrevivem transmitem para as gerações futuras os genes de resistência até criar uma bactéria super-resistente.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), mais de 50% das prescrições de antibióticos no mundo são inadequadas. E o problema ganha destaque quando aparecem os surtos, como o que ocorreu no Brasil. A chamada *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* (KPC) causou mortes no Distrito Federal e inúmeros casos foram confirmados em outros estados do país.

O hábito de tomar remédios por conta própria é uma prática comum mundialmente, pois ao primeiro sinal de uma possível doença as pessoas procuram soluções rápidas para resolver o problema; e muitas vezes de forma incorreta. Os analgésicos, anti-inflamatórios e antibióticos são a classe de medicamentos mais prescritos no mundo. De acordo com Thais Guimarães,

coordenadora de divulgação da SBI, médica infectologista da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital do Servidor Público Estadual de SP e do Hospital Santa Cruz “Devemos lembrar que todo medicamento possui dosagem e formulações específicas que devem ser respeitadas; por isso a dose e o intervalo de administração precisam ser conhecidos e obedecidos para evitar riscos ao paciente”.

As superbactérias costumam ser encontradas em hospitais; ambiente propício devido os hospedeiros estarem debilitados em virtude de alguma doença, e portanto, menos capazes de combater a infecção. Além disso, o fato de ser um ambiente fechado, apesar dos cuidados com a limpeza, contribui para esta situação. Entretanto, atualmente têm sido encontradas superbactérias em locais fora do ambiente hospitalar. Nos Estados Unidos, estas já foram identificadas em ginásios de esporte, academias, universidades, prisões, entre outros.

Os surtos provocados por uma única bactéria, a *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA), afetaram centenas de milhares de pessoas nos Estados Unidos e mataram 19 mil no país apenas em 2006. Assim, estas bactérias continuam proliferando, enquanto a indústria farmacêutica busca novas drogas capazes de combater as superbactérias.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

É importante viabilizar entre profissionais de saúde o uso correto e eficaz das medidas de controle da infecção hospitalar, como também a conscientização da importância e necessidade do uso prudente de antibióticos como medida para minimizar a emergência de bactérias antibiótico-resistentes.

Referencias

ANGELA JOENCK PINTO. **Infecções de superbactérias**, 2007.

APOSTILA Nº 05 - **Resumo dos antibióticos que atuam como antibacterianos.**

ARLEI MATURANO - Equipe Biotec AHG 16/10/2006 - <http://www.biotec-ahg.com.br/index.php/acervo-de-materias/biotecnologiaanimal/254-bacterias-perdem-seus-genes-durante-seu-processo-de-evolucao>

Edilberto Antonio Souza de Oliveira (www.easo.com.br), 2008.

FCF USP – Mecanismo de ação dos fármacos – www.fcf.usp.br

FIOCRUZ

<http://www.invivo.fiocruz.br/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?sid=7&inford=811>

Katherine Harmon - Nova forma de superbactérias

Marcos Siqueira - Equipe Biotec AHG - 27/08/2006 - <http://www.biotec-ahg.com.br/index.php/acervo-de-materias/agrobiotecnologia/239-novas-bacterias-sao-identificadas-no-brasil>

MURRAY, P.R.; ROSENTHAL, K.S.; PFAUER, M.A. **Microbiologia Médica**. 5a ed. Elsevier.

SANTOS NQ. **A resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar**. Texto Contexto Enferm; 13(n.esp):64-70, 2004.

WANNMACHER, Lenita. **Uso racional de medicamentos** - ISSN 1810-0791

Vol. 1, Nº 4 Brasília, Março de 2004.

<http://www.ebah.com.br/content/ABAAAARXQAD/causas-resistencia-bacteriana>

WWW.OMS.COM.BR

2011 The Board of Trustees of the University of South Carolina -
BACTERIOLOGIA – CAPÍTULO SEIS.