

O PAPEL DOS ANTIBIÓTICOS NA RESISTÊNCIA BACTERIANA

Vinicius Canato Santana¹

RESUMO: O artigo explica como os antibióticos nos ajudam no combate a bacterioses, além de apresentar um breve histórico do advento da era antibiótica com o surgimento da penicilina. Introduz o problema da resistência bacteriana e traz o conceito de antibiótico e sua função básica. Questiona a autodefesa dos organismos produtores destas substâncias. Relaciona as estruturas que os antibióticos atacam nas bactérias e de que maneira fazem isto. Mostra a diferença entre a resistência natural e a adquirida, bem como os mecanismos pelos quais ocorrem. Fala do problema que a resistência adquirida a nível extracromossômico representa na transferência de informações através de plasmídios. Fecha descrevendo como cada grupo de antibióticos desencadeia a resistência. Conclui que este é um grave problema e que a saída é o uso correto e seguro destas substâncias.

PALAVRA CHAVE: Bactéria; antibióticos; resistência.

THE ANTIBIOTICS' ROLE IN BACTERIA RESISTANCE

ABSTRACT: The paper explains how antibiotics help us to combat bacteriosis, and also presents a brief historical report about the emergence of the antibiotic era with the discovery of penicillin. It introduces the problem of bacteria resistance, and brings the concept of antibiotics and its main function. It questions about the self-defense of the organisms that produce these substances. Relates the bacteria structures attacked by antibiotics and how they do that. It shows the difference between natural resistance and acquired resistance and the mechanisms that affect them. It talks about the problem that

¹ Acadêmico do Curso de Graduação em Biomedicina do CESUMAR – Centro Universitário de Maringá

acquired resistance in the extra-chromosomal level represents in the transference of information through the plasmids. It finalizes by describing how each group of antibiotics triggers resistance. It concludes that this is a serious problem and that the only way out is the correct and safe use of these substances.

KEYWORDS: Bacteria; antibiotics; resistance.

1. INTRODUÇÃO

A utilização de antibióticos para o combate de microrganismos infecciosos é um procedimento eficaz, confiável e conhecido pela grande maioria da população. Estes compostos têm o poder de destruir bactérias invasoras em nosso corpo sem nos atingir; porém, se utilizados incorretamente, podem acabar se tornando desencadeadores de mutações em bactérias, que por sua vez se tornam resistentes a esse antibiótico. Destarte um antibiótico que antes garantia a destruição de certa cepa de bactérias agora poderá não fazer o efeito esperado. Já utilizados pelos chineses há mais de 2500 anos, estes compostos vêm sendo nossos aliados no combate a patologias infecciosas causadas por bactérias. Com a descoberta da penicilina em 1929, por Alexander Fleming, e sua introdução na prática terapêutica em 1942, iniciava-se a era antibiótica. O uso destes compostos é tão difundido que seria difícil imaginar nossa vida sem eles. Indispensáveis ao controle da infecção hospitalar e ao restabelecimento de enfermos acometidos por bacterioses, são utilizados em grande escala. Quando utilizados de maneira desorganizada e incorreta podem gerar resistência nas bactérias e microorganismos que combatem. Este é um grave problema, e se não voltarmos nossa atenção imediatamente para ele, poderá nos causar um mal irreparável, quando antibiótico algum conseguir mais combater as “superbactérias”, frutos de constantes mutações causadas pelo uso indiscriminado e equivocado destas substâncias.

O presente trabalho tem por objetivo mostrar qual o verdadeiro papel dos antibióticos, como eles atacam microrganismos e como estes

por sua vez se defendem, enfatizando o problema da resistência bacteriana e como ela ocorre. Falaremos também dos principais grupos de antibióticos e como cada um deles gera a resistência. Motivados pela preocupação com este fato e com o âmbito de aceitação deste trabalho para fins acadêmicos, vamos desenvolvê-lo para sanar todas as dúvidas acerca do assunto por parte daqueles que o desconhecem, e contribuir com profissionais da área da saúde que convivem com este problema, cuja conscientização quanto ao adequado uso de antibióticos é essencial para que a resistência bacteriana a esses compostos não se torne um problema de proporções gigantescas.

2. DESENVOLVIMENTO

Na natureza a competição entre organismos é acirrada, e no mundo microbiológico não é diferente. A fim de garantir sua sobrevivência, microrganismos utilizam várias maneiras de se defender, e uma delas é a produção de antibióticos contra outros concorrentes ou agressores que possam lhe causar algum dano. Como nos fala FONSECA (1999, p.1), “antibióticos são substâncias químicas, definidas ou não, produzidas por microrganismos vivos, com a propriedade de inibir o crescimento de microrganismos patogênicos ou, eventualmente, destruí-los.”

Estes compostos têm por função básica antagonizar o crescimento de microrganismos, afetando sua sobrevivência e reprodução. Os antibióticos são considerados metabólitos secundários das células, sendo desconhecido o seu papel no metabolismo destas células produtoras. Eles são provenientes de metabolismo celular, embora possam ser sintetizados quimicamente. Atualmente são produzidos antibióticos sintéticos, que são os sintibióticos (esta nomenclatura não é muito utilizada, sendo adotado o termo antibiótico sem distinção da procedência do composto).

Diante do que foi dito pode nos ocorrer uma dúvida: como as células produtoras de antimicrobianos se defendem da ação de seus próprios metabólitos?

Segundo BARBOSA (1998, p.169), “Um recurso utilizado é a produção de compostos sob a forma inerte, que se tornam ativos apenas fora da célula”. A ativação destes compostos ocorre geralmente através de ação de enzimas. Este é o caso da *Streptomyces griseus*, que produz um composto fosforilado (6-fosforilestreptomicina) que após ação enzimática libera a treptomomicina, que é o composto ativo. Outros artifícios utilizados são: a especialização de estruturas que serão atacadas pelo composto ativo, como *Streptomomyces azureus*, que modifica a composição de seus ribossomos que serão atacados pela própria droga que estarão produzindo; e modificação na produção de enzimas a fim de resistir ao ataque do próprio antimicrobiano.

O antimicrobiano ideal deve lesar os invasores sem prejudicar o hospedeiro; ou seja, o que se espera desta substância é que ela apresente uma toxicidade seletiva em relação às células que irá atacar. Isso é possível devido a características peculiares das bactérias, como a presença de parede celular e reprodução binária com ausência de processos de meiose.

A forma de ação de um antibiótico é relatada da seguinte maneira por FONSECA (1999, p.14), “Um antibiótico exerce sua ação antimicrobiana e tóxica através da inibição de importantes processos biológicos após chegar ao local onde poderá exercer sua função.”

Esta inibição por parte dos antibióticos pode ocorrer em processos orgânicos e estruturas diferentes como:

- Na respiração e/ou fosforilação oxidativa: os compostos que atuam neste processo não são usados na terapêutica, pois atingem todas as células, tanto as invasoras quanto as do hospedeiro.
- Na parede celular: esta estrutura, importante para a proteção e sustentação da célula bacteriana, possui uma característica comum à maioria das bactérias: apresenta um componente chamado de camada basal, o qual é formado de um polímero denominado de mucopeptídio. Todos os antibióticos que atuam sobre a parede celular impedem a síntese da camada basal. Já que eles impedem a sua síntese e não destroem a já existente, as bactérias devem estar em condições proliferativas para que o antibiótico possa agir. Sem a parede celular o organismo não consegue sobreviver, pois ocorre um desequilíbrio da pressão osmótica, acarretando lise celular. Neste grupo

se inserem as penicilinas.

- Na membrana citoplasmática: os antibióticos que atuam nesta estrutura podem agir de duas maneiras: desorganizando a estrutura da membrana ou causando modificações iônicas que provocam falha na permeabilidade da membrana.

- Na síntese de ácidos nucleicos: este tipo de antibiótico pode impedir a replicação da informação genética (impedindo a ação da DNA-polimerase), interferir no metabolismo dos nucleotídeos e na transcrição do DNA. Eles atacam a informação genética do organismo, sendo letais às células. Possuem pouca seletividade, sendo usados em casos extremos ou como agentes antitumorais.

- Na síntese de proteínas: podem tanto dificultar a tradução do RNAm quanto provocar a formação de proteínas defeituosas. Atuam nas estruturas periféricas dos ribossomos, onde ocorre a síntese de novas proteínas.

Para tentar se defender contra a ação de antibióticos é que as bactérias desenvolveram mecanismos que garantem sua insensibilidade a eles. Dizemos então que quando os antibióticos não surtem efeito sobre uma determinada cepa de espécie de bactérias estas são resistentes a tal antibiótico, e, segundo TRABULSI & TOLEDO (2002, p.85), “Em geral, classificam-se como resistentes, as bactérias que crescem ‘in vitro’, nas concentrações médias que os antimicrobianos atingem no sangue, quando administrados por via oral”. Esta resistência pode ser natural ou adquirida. Quando microrganismos são naturalmente resistentes a certo tipo de antibiótico dizemos que esta é uma resistência natural. Ocorre devido à ausência de estruturas de atuação de antimicrobianos ou à impermeabilidade, por parte de estruturas periféricas das bactérias, a determinado antibiótico. A resistência adquirida ocorre quando uma bactéria previamente sensível a um antibiótico se torna resistente a ele. Esta resistência ocorre devido a alguns mecanismos, que são:

- inativação dos compostos ativos através de enzimas específicas produzidas pela bactéria;
- alteração na permeabilidade a certos antibióticos na membrana bacteriana restringindo sua absorção;
- bloqueio da ligação entre a droga e seu alvo na bactéria;

- rápido fluxo de saída do antibiótico para evitar acúmulo no citoplasma.

A resistência adquirida provém de uma alteração a nível genético na célula, de natureza cromossômica ou extracromossômica. A resistência que ocorre a nível cromossômico se dá pela modificação do DNA que compõe o cromossomo da bactéria. Isto ocorre através de três processos:

- **Mutação:** que é o mais freqüente e o mais importante. “A mutação é uma modificação genética súbita e estável transmitida hereditariamente.” (FONSECA, 1999, p.235). Neste caso as bactérias se tornam resistentes a um só tipo de antibiótico geralmente, pois é incomum ocorrerem mutações múltiplas na bactéria. Até o momento não se comprovou que os antimicrobianos atuam como mutagênicos, mas se sabe que este tipo de mutação se dá através de raios X, ultravioleta, etc.

- **Transformação:** ocorre quando outras bactérias capturam parcial ou totalmente um cromossomo de outra bactéria, e se dá através da lise de outras bactérias que acabam liberando seu material genético, sendo a resistência também transferida.

- **Transdução:** quando bacteriófagos transferem parte do cromossomo bacteriano a outras bactérias, estes vírus conseqüentemente carregam consigo a resistência que será transferida.

A resistência bacteriana cromossômica ocorre geralmente entre bactérias da mesma espécie, e não é muito importante no processo de resistência. Porém a resistência bacteriana extracromossômica é que representa o nosso grande problema. Visto que esta pode ocorrer entre bactérias de espécies diferentes, as bactérias se tornam resistentes a antibióticos diversos, ocorrem altos níveis de resistência e o processo de resistência ocorre de maneira muito mais rápida, sendo necessário um simples contanto entre as bactérias.

A resistência extracromossômica ocorre devido à transferência de partículas de resistência chamadas plasmídios, que são moléculas de dupla fita de DNA, com replicação independente do cromossomo bacteriano, sendo encontrados em quase todos os tipos de bactéria. Da mesma forma que os cromossomos, os plasmídios codificam proteínas e moléculas de RNA, replicam durante o crescimento celular e

as cópias replicadas são distribuídas entre as células-filhas no momento da divisão celular. É interessante observar que os genes plasmidiais não codificam funções essenciais ao crescimento celular, porém seus produtos podem beneficiar a célula em circunstâncias especiais, como, por exemplo, no momento de se defender de antibióticos.

O principal mecanismo pelo qual ocorre mutação extracromossômica é a conjugação.

Este processo é um tipo de reprodução sexuada entre as bactérias que transferem material citoplasmático uma para a outra, inclusive os plasmídios. O responsável pela transferência da resistência é um plasmídio chamado de fator R, que possui todos os genes que garantem a resistência e assegura que aquela bactéria que não possuía características de defesa contra um ou alguns tipos de antibiótico passe a possuí-las. Este tipo de resistência geralmente torna a bactéria insensível a vários antibióticos, sendo chamada de resistência múltipla e transferível.

É importante dizer que os antibióticos não são agentes mutagênicos; eles agem apenas como agentes seletores capazes de destruir células bacterianas. O que ocorre no caso de resistência bacteriana é que o mau uso destes faz com que sua eficácia seja minimizada, através de um processo de defesa do próprio alvo que ele irá atacar. Esta defesa é devida a uma mutação ocorrida a nível genético que irá garantir a segurança da bactéria.

Como já foi dito, os antibióticos possuem estruturas químicas diferentes e mecanismos de ação também diferentes, por isso desencadeiam reações de resistência diferenciadas nas bactérias. Vejamos agora como cada grupo de antibacterianos gera resistência nas células bacterianas.

Os chamados de betalacêmicos fazem com que as bactérias produzam enzimas chamadas de betalactamases, codificadas por plasmídios, que hidrolisam o anel betalacêmico, transformando os antibióticos em compostos inativos. Neste grupo se enquadram as penicilinas, que são aquelas cujo composto ativo é o ácido 6-aminopenicilânico (6-APA). Após serem expostas a estas enzimas, as penicilinas dão origem ao ácido penicilóico.

Os aminoglicosídeos desencadeiam três principais tipos de resistência: alterações na permeabilidade, modificações nos ribossomos e produção de enzimas que inativam o antibiótico. Os dois primeiros casos são provocados por mutação cromossômica e o último por plasmídios.

As tetraciclinas recebem resistência por parte das bactérias devido à produção de proteínas chamadas de Tet (A, B, C e D), que, após sintetizadas, se encontram na membrana citoplasmática, provocando a saída das tetraciclinas do interior da bactéria; ou seja, estas proteínas expulsam as tetraciclinas da bactéria. Estas proteínas são codificadas por plasmídios R.

O cloranfenicol é combatido por uma enzima chamada cloranfenicol-acetil-transferase (CACT). Esta enzima acetila os grupamentos OH do antibiótico, tornando-o inativo. Estas enzimas são codificadas por plasmídios R.

A resistência gerada pela eritromicina pode ser decorrente de mutação ou provocada por plasmídios R. A bactéria altera uma proteína da subunidade 50S, que é onde a eritromicina se fixa; neste caso a resistência é decorrente de mutação e encontrada em bactérias do tipo *Streptococcus pyogenes*, dentre outras. Os plasmídios causam metilação no RNA ribossômico, conseqüentemente o antibiótico não se fixa a eles.

No caso das rifamicinas e quinolônicos, a resistência é devida a mutações nas enzimas RNA polimerase e girase, que não mais se associam com as drogas.

As sulfonamidas desencadeiam mutações que superproduzem PABA e alteram estruturalmente enzimas que participam da síntese do ácido tetraidrofólico, e os plasmídios resistentes codificam diidropteroato sintetase, pois a este composto as sulfonamidas não se combinam. O mecanismo de resistência a trimetoprina mais importante é a aquisição de plasmídio R, sendo difícil ocorrer mutação. Estes plasmídios codificam a síntese de uma diidrofolato redutase que é resistente ao antibiótico.

Em relação aos estafilococos, podemos dizer que não existem mais organismos sensíveis a penicilinas naturais do tipo G e V e semi-sintéticas. Os estafilococos são considerados o maior problema

terapêutico, sendo necessário trazer novamente à clínica medicamentos já fora de utilização a fim de combatê-las.

Os estreptococos ainda são sensíveis à penicilina, mas já começam a ser encontrados pneumococos resistentes a ela. Ambos apresentam certa resistência à tetraciclina.

3. CONCLUSÃO

Os antibióticos são há muito tempo nossos grandes aliados no combate a bacterioses, porém seu uso incorreto e indiscriminado tem-nos trazido alguns problemas. Um destes problemas é a resistência bacteriana a alguns tipos de antibióticos. Esta resistência é gerada por uma mutação genética na bactéria, que se torna capaz de se defender deste antibiótico por processos diferentes, que dependem do antibiótico e do tipo da bactéria. Cada antibiótico gera um tipo de defesa. Esta defesa é diferente para cada antibiótico, pois depende da composição química de cada um e da maneira como eles agem sobre a bactéria. As bactérias que se tornam resistentes podem transmitir as características ou genes de resistência às células-filhas. Não obstante, o maior problema são as bactérias que se tornam resistentes por plasmídios de resistência, pois estes são transferidos rapidamente de uma bactéria a outra e até mesmo entre espécies diferentes. É necessário que haja conscientização dos profissionais na área da saúde, para que este problema não ganhe proporções inimagináveis. A melhor saída é o uso adequado, prudente e preciso de antibióticos para que eles continuem desempenhando seu papel de eliminar bactérias invasoras em nosso corpo.

REFERÊNCIAS

BARBOSA, Heloiza Ramos; TORRES, Bayardo Baptista. **Microbiologia Básica**. São Paulo: Atheneu, 1998.

FONSECA, Almir Lourenço da. **Antibióticos na clínica diária**.

6ed. Rio de Janeiro: EPUB. 1999.

TRABULSI, Luis R; TOLEDO, Maria Regina. F. de. Resistência Bacteriana a drogas. In: _____. **Microbiologia**. 2ed. São Paulo: Atheneu. 2002.