

MECANISMOS DE AÇÃO DOS ANTIBIÓTICOS

MECHANISMS OF ACTION OF ANTIBIOTICS

Patrício Rodrigues Oliveira

Acadêmico do curso de Odontologia da Faculdade
Presidente Antônio Carlos de Teófilo Otoni. Brasil.

E-mail: patriciorodriguesoliveira32@gmail.com

Roseane Rodrigues de oliveira

Acadêmica do curso de Farmácia da Faculdade
Presidente Antônio Carlos de Teófilo Otoni. Brasil.

E-mail: Roseaneroliveira2@gmail.com

Águeda do Carmo Rodrigues Soares

Acadêmica do curso de Enfermagem da Faculdade
Presidente Antônio Carlos de Teófilo Otoni. Brasil.

E-mail: Soaresagueda68@gmail.com

Marjorie Izabella Batista Aguiar

Docente do curso de Odontologia da Faculdade
Presidente Antônio Carlos de Teófilo Otoni. Brasil

Especialista em Odontologia Hospitalar

E-mail: marjoriebaguiar@hotmail.com

Resumo

Os antibióticos são agentes terapêuticos que atuam na inibição ou morte de bactérias e a resistência bacteriana é um problema crescente que afeta a eficácia dos antibióticos. Esta resistência ocorre quando as bactérias adquirem a capacidade de sobreviver à ação de um antibiótico e esse fenômeno pode ser causado por mutações genéticas ou pela transferência de genes de resistência de uma bactéria para outra. O presente trabalho teve como objetivo discutir o mecanismo de ação dos principais antibióticos, considerando que a dinâmica desta ação pode envolver a inibição da síntese da parede celular, da síntese de proteínas, do DNA ou RNA, bem como os possíveis danos às membranas celulares. A metodologia utilizada foi a revisão narrativa de literatura em livros, artigos científicos, teses, dissertações, textos legais e normativos. Os antibióticos atuam de diferentes maneiras, mas os mecanismos de ação mais comuns incluem a inibição da síntese da parede celular, a inibição da síntese proteica e a interferência no metabolismo do ácido nucleico. O uso indiscriminado de antibióticos é um dos principais fatores que contribuem para o desenvolvimento da resistência bacteriana. É importante utilizar antibióticos apenas quando necessário e seguir as orientações do médico quanto à dosagem e duração do tratamento.

Palavras-chave: Farmacodinâmica. Antibióticos. Resistência. Bactérias.

Abstract

Antibiotics are therapeutic agents that act to inhibit or kill bacteria and bacterial resistance is a growing problem that affects the effectiveness of antibiotics. This resistance occurs when bacteria acquire the ability to survive the action of an antibiotic and this phenomenon can be caused by genetic mutations or by the transfer of resistance genes from one bacterium to another. The present work aimed to discuss the mechanism of action of the main antibiotics, considering that the dynamics of this action may involve the inhibition of cell wall synthesis, protein synthesis, DNA or RNA, as well as possible damage to cell membranes. The methodology used was the narrative review of literature in books, scientific articles, theses, dissertations, legal and normative texts. Antibiotics act in different ways, but the most common mechanisms of action include inhibition of cell wall synthesis, inhibition of protein synthesis, and interference with nucleic acid metabolism. The indiscriminate use of antibiotics is one of the main factors contributing to the development of bacterial resistance. It is important to use antibiotics only when necessary and follow your doctor's instructions regarding dosage and duration of treatment.

Keywords: Pharmacodynamics. Antibiotics. Resistance. Bacteria.

1 Introdução

As bactérias são microrganismos unicelulares que foram primeiramente observados por van Leeuwenhoek, por volta de 1670, mas que somente no século XIX começaram a ser considerados como potenciais causadores de doenças infecciosas. Essa hipótese surgiu a partir dos experimentos realizados por Louis Pasteur, evidenciando a importância de certas linhagens bacterianas nos processos de fermentação, além de demonstrar que as bactérias estão amplamente distribuídas no ambiente (GUIMARÃES *et. al.*, 2010).

As bactérias resistentes a antibióticos são reconhecidas como um problema grave em ambientes clínicos, como hospitais e instalações de saúde. Os problemas de saúde relacionados à infecção microbiana são seriamente afetados pela resistência generalizada aos antibióticos e tal resistência é um problema global profundo e crescente para a saúde pública (MUSINI; GIRI, 2019).

A resistência aos antibióticos é um problema grave de saúde pública que pode levar a infecções graves e até mesmo à morte. Para combatê-la, é importante entender como as bactérias se tornam resistentes a esses medicamentos (HOWARD *et al.*, 2013).

A resistência bacteriana pode apresentar implicações de caráter terapêutico, epidemiológico e microbiológico. Mesmo diante da eficácia de determinado antibiótico, tanto sintético quanto natural, e independentemente da resistência de uma bactéria, ela pode se tornar resistente diante do surgimento de mutações ou transferência de genes (LEVY; MARSHALL, 2004).

Os antibióticos sintéticos são classificados em sulfonamidas, fluoroquinolonas

e oxazolidinonas. Quanto aos antibióticos de origem natural e seus derivados semissintéticos, eles representam maioria dos antibióticos de uso clínico e podem ser classificados como β -lactâmicos, que são as penicilinas, cefalosporinas, carbapeninas, oxapeninas e monobactamas. Além disso, têm-se as tetraciclínas, os aminoglicosídeos, os macrolídeos, os peptídicos cíclicos, as estreptograminas, as lincosamidas, o cloranfenicol e as rifamicinas (GUIMARÃES et al., 2010).

A utilização dos antibióticos de modo indiscriminado pode contribuir para o desenvolvimento da resistência bacteriana, além do fato de que este uso abusivo pode dar origem a bactérias multirresistentes, assim classificadas por não serem suscetíveis a, no mínimo, um agente em três ou mais categorias de antibióticos (FURTADO et al., 2019).

Os principais mecanismos de resistência são a limitação da captação de um fármaco, a modificação de seu alvo ou sua inativação, entre outros. Esses mecanismos podem ser nativos dos microrganismos ou adquiridos de outros microrganismos. Fatores que têm contribuído para o crescente problema da resistência incluem o aumento do consumo de drogas antimicrobianas, tanto por humanos quanto por animais; e prescrição inadequada de terapia antimicrobiana (REYGAERT, 2018).

Observa-se que a prescrição inadequada da terapia envolve não apenas a questão da resistência antimicrobiana, mas também a prescrição a públicos específicos, a exemplo dos idosos. Conforme Khamis et al. (2019), os idosos têm mais chances de apresentarem problemas relacionados a medicamentos por causa de alterações fisiológicas, falta de continuidade no tratamento, falta de uma lista consistente de medicamentos e prescrição e monitoramento inadequados.

A resistência antimicrobiana é um problema de saúde pública crescente em todo o mundo. A baixa taxa de descoberta de antibióticos, juntamente com a rápida disseminação de patógenos bacterianos resistentes a medicamentos, está causando uma crise de saúde global (O'roukE et al., 2020).

O surgimento de resistência antimicrobiana é inevitável para quase todos os novos medicamentos e é reconhecido como um grande problema no tratamento de infecções microbianas em hospitais e na comunidade (KAPOOR et al, 2017).

Evidencia-se a importância do papel da equipe de saúde e da interação entre esta, o paciente e a comunidade, diante das possíveis implicações intrínsecas ao uso indiscriminado dos antimicrobianos em geral (ALMEIDA; MIRANDA, 2020). Desse

modo, o mecanismo de ação dos antibióticos representa um tema importante no âmbito da saúde, apresentando, inclusive, um caráter multidisciplinar, diante da possibilidade tanto do desenvolvimento de alternativas de tratamento quanto da necessidade de que seja evitado o surgimento de formas bacterianas mais resistentes.

O trabalho tem como metodologia a revisão narrativa de literatura, de caráter qualitativo, em livros, artigos científicos, teses, dissertações, textos legais e normativos. As bases de dados empregadas foram a Scientific Electronic Library Online (Scielo), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Google Acadêmico. Foram utilizadas publicações do período entre 2002 e 2023. As palavras-chave empregadas na busca foram “antibióticos” e “farmacodinâmica” e “antibacterianos”.

Conforme Severino (2007), a pesquisa bibliográfica envolve dados passados, representados por registros realizados por estudos anteriores que fundamentam o trabalho do pesquisador para compreensão de determinado tema ou problema. Trata-se, desse modo, de pesquisa realizada a partir de material publicado a respeito do tema que se deseja abordar, utilizando-se de critérios estabelecidos previamente.

Os critérios de inclusão foram a pertinência ao tema proposto, constatada a partir da leitura dos títulos e resumos das publicações, que devem estar em português ou inglês e publicados na íntegra. Não foram incluídos na revisão os trabalhos de graduação, além dos materiais publicados em sites desprovidos de caráter científico. Também não foram incluídos os estudos bibliométricos, definidos por Teixeira et al. (2013) como pesquisa de caráter bibliográfico de natureza eminentemente quantitativa, com pouca abordagem discursiva.

1.1 Objetivos

O presente trabalho tem como objetivo discutir o mecanismo de ação dos principais antibióticos, considerando que a dinâmica desta ação pode envolver a inibição da síntese da parede celular, da síntese de proteínas, do DNA ou RNA, bem como os possíveis danos às membranas celulares.

2 Revisão Bibliográfica

2.1 Os antibióticos: aspectos conceituais

Os antibióticos estão entre as ferramentas mais importantes da medicina, mas a sua eficácia está ameaçada pela evolução da resistência. Desde os primeiros dias dos antibióticos, a resistência tem sido observada e reconhecida como um desafio. Atualmente, muitos antibióticos de primeira geração são praticamente ineficazes. Até agora, a crise nesse contexto foi evitada por meio da modificação contínua dos compostos existentes e da descoberta de novas classes de antibióticos. No entanto, embora as taxas de resistência continuem a aumentar, a taxa de descoberta de antibióticos caiu substancialmente (BAYM et al., 2016).

No início da década de 1940, foram introduzidos os primeiros antibióticos e, desde então, milhões de vidas foram salvas. Inicialmente extraídos apenas de fontes naturais, os antibióticos sintetizados quimicamente foram introduzidos no mercado posteriormente. Os antibióticos naturais nada mais são do que metabólitos secundários de bactérias. Com o tempo, foram isoladas ou sintetizadas diferentes classes de antibióticos que adotam diferentes modos de ação sobre os patógenos. Portanto, diferentes classes de antibióticos são potentes contra diferentes tipos de bactérias. Alguns antibióticos, que são eficazes contra uma ampla gama de patógenos, são chamados antibióticos de amplo espectro (aminoglicosídeos) e alguns que são mais específicos e eficazes contra algumas bactérias são chamados antibióticos de espectro estreito (β -lactâmicos) (UPMANYU; MALVIYA, 2020).

Antibióticos são medicamentos que contribuem para o tratamento de infecções, eliminando o ou impedindo a multiplicação de microrganismos. Eles ajudam a limitar a infecção e criar condições para que o corpo do paciente possa combatê-la por meio do sistema imunológico. Desse modo, justifica-se, por exemplo, a não prescrição de antibióticos bacteriostáticos para pacientes com AIDS, que apresentam o sistema imunológico comprometido. Tais antibióticos apenas inibem a multiplicação das bactérias, mas não as matam. Como o sistema imunológico do paciente com AIDS não está funcionando bem, ele não será capaz de eliminar as bactérias por conta própria (OLIVEIRA et al., 2011).

Os antibióticos são uma parte essencial da medicina moderna. O surgimento de mutantes resistentes a antibióticos entre as bactérias é aparentemente inevitável e resulta, dentro de algumas décadas, na diminuição da eficácia e na retirada do antibiótico do uso generalizado. A resposta tradicional para este problema tem sido a introdução de novos antibióticos que matam os mutantes resistentes (COATES; HU, 2007).

Os antibióticos são, em sua maioria, medicamentos poderosos de ocorrência natural, usados para o tratamento de muitas doenças ou infecções comuns causadas por bactérias patogênicas. Essas infecções incluem infecções do trato urinário e infecções do trato respiratório, infecções de pele e muitas outras. Eles matam as bactérias ou interrompem o seu crescimento e evitam que se reproduzam, o que é finalmente eliminado pelos sistemas de defesa natural do corpo (UPMANYU; MALVIYA, 2020).

O uso muito significativo de antibióticos é o fator mais importante que leva ao desenvolvimento da resistência a esses fármacos ao redor do mundo. Os antibióticos estão entre os medicamentos mais comumente prescritos usados na medicina humana. No entanto, até 50% de todos os antibióticos prescritos para as pessoas são não são necessários ou não são eficazes conforme prescrito. Os antibióticos também são comumente usados em animais para alimentação para prevenir, controlar e tratar doenças e para promover o crescimento de animais produtores de alimentos. O uso de antibióticos para promover o crescimento não é necessário, e a prática deve ser eliminada gradualmente (CDC, 2013).

Assim, a abordagem a respeito dos mecanismos de ação dos antibióticos envolve aspectos que dizem respeito à sua resistência, bem como aos efeitos adversos provenientes da utilização destes fármacos. A resistência bacteriana aos antimicrobianos é um problema complexo que afeta a microbiologia, a terapia, a epidemiologia e a saúde pública. Trata-se de uma grande preocupação, tanto em ambientes hospitalares quanto na comunidade (COATES; HU, 2007).

2.2 Os mecanismos de ação dos antibióticos

Os tipos bioquímicos de mecanismos de resistência usados pelas bactérias são a inativação de antibióticos, modificação de alvo, permeabilidade alterada e via metabólica de desvio. A determinação da resistência bacteriana aos antibióticos de todas as classes (fenótipos) e as mutações responsáveis pela resistência bacteriana aos antibióticos (análise genética) são úteis (KAPOOR et al., 2017).

Entre os anos de 1996 e 2016, apenas três novas classes de antibióticos haviam sido aprovadas para uso humano, e apenas dois deles apresentavam mecanismos de ação diferentes dos desenvolvidos desde a década de 1930. Após mais de 50 anos de sucesso, a indústria farmacêutica produz agora muito poucos

antibióticos, especialmente contra organismos Gram-negativos, para substituir antibióticos que já não são eficazes para muitos tipos de infecção (COATES; HU, 2007, SCHERER et al., 2016).

Segundo Guimarães, Momesso e Pupo (2010), entre os dez antibióticos aprovados entre os anos de 1998 e 2010, somente a oxazolidinona linezolida e o lipopeptídeo daptomicina apresentaram novos mecanismos de ação. Verifica-se a existência de poucos relatos de compostos antimicrobianos que desempenham diferentes mecanismos de ação como nova estratégia para o combate a doenças infecciosas.

Os agentes antimicrobianos podem ser divididos em grupos com base no mecanismo de atividade antimicrobiana. Os principais grupos são os agentes que inibem a síntese da parede celular, despolarizam a membrana celular, inibem a síntese de proteínas, inibem a síntese de ácidos nucleicos e inibem as vias metabólicas nas bactérias (REYGAERT, 2018). No Quadro 1 podem ser observados os mecanismos de ação dos principais antibióticos que atuam na inibição da síntese proteica:

Quadro 1 – Mecanismo de ação dos antibióticos que atuam na inibição da síntese proteica

ANTIBIÓTICO	MECANISMO DE AÇÃO
Aminoglicosídeos	São transportados para o citoplasma, onde se ligam à subunidade 30S do ribossomo. Isso causa uma leitura errada do RNA mensageiro (RNAm), o que resulta na produção de proteínas alteradas. Essas proteínas alteradas interferem na permeabilidade da membrana celular, causando desequilíbrio eletrolítico e lise bacteriana.
Cloranfenicol	Liga-se à subunidade 50S do ribossomo. Isso impede o movimento dos ribossomos ao longo do RNA mensageiro (RNAm), o que interrompe a síntese de proteínas. O inibidor da peptidiltransferase também impede a ligação do RNA de transferência (RNAt) ao ribossomo, o que significa que novos aminoácidos não podem ser adicionados à cadeia proteica em crescimento.
Licosamidas	Alteram a superfície bacteriana, favorecendo a opsonização, fagocitose e destruição intracelular das bactérias. Liga-se a subunidade 50S do ribossomo prejudicando o desenvolvimento das proteínas.
Macrolídeos	Ligam-se ao RNAr 23S da subunidade 50S e interferem nas reações de transpeptidação e translocação, o que impede a produção de proteínas bacterianas.
Oxazolidinonas	Ligam-se a subunidade 50S dos ribossomos, prejudicando sua união com a subunidade 30S e a formação do ribossomo 70S, necessário para que ocorra a síntese proteica.
Tetraciclina	As tetraciclina se ligam à subunidade 30S do ribossomo bacteriano, que é responsável pela leitura do RNA mensageiro e pela ligação dos aminoácidos para formar proteínas. A ligação das tetraciclina a essa subunidade impede a ligação do aminoacil-tRNA, que é o portador de aminoácidos para o ribossomo.

Fonte: Adaptado de Scherer; Botoni; Costa-Val (2016)

O Laboratório de Pesquisa em Infecção Hospitalar do Instituto Oswaldo Cruz recebeu, em 2019, um pouco mais de mil amostras de bactérias resistentes a antibióticos de laboratórios de saúde pública de todo o Brasil. Em 2020, o número de amostras positivas aumentou para quase 2 mil, e em 2021, apenas no período de janeiro a outubro, o índice ultrapassou 3,7 mil amostras confirmadas. Esse aumento de mais de três vezes em relação a 2019 é um motivo de preocupação para os especialistas, pois pode indicar que o uso indiscriminado de antibióticos está levando ao surgimento de bactérias cada vez mais resistentes (MENEZES, 2021).

A descoberta do gene *mcr-1* no Brasil é um alerta para a crescente ameaça da resistência aos antibióticos. O gene *mcr-1* foi encontrado em bactérias *Escherichia coli* isoladas de animais de produção e em um caso de infecção humana. A resistência aos antibióticos é um problema global que pode levar ao retorno da era pré-antibiótica, quando doenças comuns podiam ser fatais. É importante adotar medidas para prevenir a disseminação da resistência aos antibióticos, como o uso racional de antibióticos e o controle da infecção em animais de produção (FREIRE, 2018).

Entre os antibióticos que agem na parede e na membrana celular, têm-se os beta-lactâmicos e os peptídeos. Beta-lactâmicos: As bactérias podem desenvolver resistência aos antibióticos beta-lactâmicos de três maneiras diferentes: Alterando as proteínas de ligação a penicilinas, que são as enzimas-alvo dos antibióticos beta-lactâmicos; alterando a membrana externa, que é uma barreira que dificulta a entrada dos antibióticos beta-lactâmicos na célula bacteriana; produzindo enzimas chamadas beta-lactamases, que inativam os antibióticos beta-lactâmicos (SOARES et al., 2012).

Quanto aos peptídeos, eles se subdividem em glicopeptídeos, peptídeos não-ribossomais e lipopeptídeos. Os glicopeptídeos atuam inibindo a síntese do peptideoglicano, um componente essencial da parede celular bacteriana. A parede celular é responsável por manter a forma e a integridade da célula, e a sua destruição leva a uma alteração da pressão osmótica, fazendo com que a célula bacteriana se rompa (SCHERER et al., 2016).

Os peptídeos não-ribossomais são antibióticos da classe das polipeptídicas, como bacitracina, gramicidina e polimixina B, atuam na membrana celular bacteriana, alterando sua permeabilidade. A bacitracina, por exemplo, inibe a desfosforilação do transportador pirofosfato C55-isoprenil, impedindo o transporte do peptideoglicano, uma das principais estruturas da parede celular bacteriana. Já os lipopeptídeos se ligam aos fosfolipídeos da membrana citoplasmática, causando sua despolarização.

Essa despolarização leva ao extravasamento de íons de potássio da célula, o que desestabiliza a parede celular e causa sua destruição (SOARES et al., 2012, SCHERER; et al., 2016).

Quanto aos inibidores da síntese do ácido nucleico e processos metabólicos, verifica-se que os mecanismos de ação são também bastante variados. Outro grupo de antibióticos são aqueles que atuam na inibição da síntese protéica. Diversos antibióticos, como aminoglicosídeos, tetraciclina e macrolídeos, se ligam ao ribossomo e interferem na síntese de proteínas, que é um processo essencial para a vida (WALSH, 2003, COATES; HU, 2007).

Em 2010, a Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (ISDA) solicitou que até 2020 houvesse a aprovação da FDA para 10 novos antibióticos. Até 2016, 8 novos medicamentos foram aprovados, mas apenas um deles é um novo antibiótico. O tempo médio no processo de aprovação desses medicamentos foi de 6,2 anos. No Quadro 2 podem ser observadas as características de alguns dos principais antibióticos.

Quadro 2 – Características de alguns dos principais antibióticos

ANTIBIÓTICOS	CARACTERÍSTICAS
Aminoglicosídeos	Os aminoglicosídeos são bacteriostáticos; eles retardam o crescimento e a reprodução das bactérias sem matá-las. Esses antibióticos inibem a síntese de proteínas ligando-se à subunidade 30S do ribossomo bacteriano. Quando essas subunidades se unem, elas produzem as proteínas necessárias à célula. Os ribossomos nas células animais são 80S, feitos de subunidades de 40S e 60S, enquanto os ribossomos bacterianos são 70S, portanto, uma modificação específica no ribossomo bacteriano pode ser alcançada.
Cefalosporinas	As cefalosporinas também pertencem ao grupo dos β -lactâmicos. São muito semelhantes à penicilina, mas apresentam maior resistência à inativação por uma enzima que pode ser produzida por certas bactérias chamadas beta-lactamase. O antibiótico cefalosporínico pode, portanto, ser usado quando a penicilina é ineficaz. Os β -lactâmicos têm grupos R que modificam o antibiótico para fornecer um espectro de atividade diferente.
Fluoroquinolonas	As fluoroquinolonas inibem a atividade da DNA girase, um tipo de topoisomerase encontrada em procariontes, que evita uma modificação prejudicial no DNA.
Macrolídeos	Os macrolídeos interrompem a formação de ligações peptídicas entre os aminoácidos, impedindo a síntese de proteínas.
Penicilina	A penicilina foi o primeiro antibiótico a ser descoberto. A penicilina faz parte de uma classe de antibióticos chamados β -lactâmicos. Esses antibióticos são caracterizados por um anel beta-lactâmico no centro da molécula e funcionam interferindo na síntese da parede celular bacteriana. Os β -lactâmicos impedem a ligação cruzada das cadeias peptídicas durante a formação de uma nova cadeia de peptidoglicano, que é um componente importante da parede celular bacteriana. Assim, uma bactéria não consegue manter a sua integridade estrutural e irá arrebentar.
Tetraciclina	As tetraciclina inibem a síntese de proteínas ligando-se à subunidade 30S do ribossomo, mas têm um método de ação diferente dos aminoglicosídeos. Em vez de impedir a revisão do peptídeo produzido, eles interrompem a ligação do tRNA ao ribossomo, interrompendo a síntese proteica.

Fonte: Davis (2022)

As proteínas da membrana que exportam antibióticos da célula e mantêm suas baixas concentrações intracelulares são chamadas de bombas de efluxo. Na mesma velocidade em que esses antimicrobianos entram na célula, os mecanismos de efluxo os bombeiam novamente, antes que atinjam seu alvo. Estas bombas estão presentes na membrana citoplasmática, ao contrário das porinas que estão presentes na OM.

Antibióticos de todas as classes, exceto a polimixina, são suscetíveis à ativação de sistemas de efluxo. As bombas de efluxo podem ser específicas para antibióticos. A maioria deles são transportadores multidrogas capazes de bombear uma ampla gama de antibióticos não relacionados e contribuir significativamente para organismos multirresistentes (KAPOOR et al., 2017).

As bactérias possuem genes codificados cromossomicamente para bombas de efluxo. Alguns são expressos constitutivamente e outros são induzidos ou superexpressos sob certos estímulos ambientais ou quando um substrato adequado está presente. As bombas de efluxo funcionam principalmente para livrar a célula bacteriana de substâncias tóxicas, e muitas dessas bombas transportarão uma grande variedade de compostos. A capacidade de resistência de muitas dessas bombas é influenciada pela fonte de carbono disponível (BLAIR et al., 2014).

Reitera-se, diante da observação a respeito dos diversos mecanismos de ação dos antibióticos, a necessidade de que sejam realizadas novas descobertas relevantes nesse sentido. Conforme Pray (2008), tanto no hospital como na comunidade, a resistência aos antibióticos emergiu como um importante problema de saúde pública. Na verdade, alguns cientistas consideram-no o problema de saúde pública mais importante do século XXI.

2.3 A resistência aos antimicrobianos

Mesmo quando os antibióticos são usados corretamente, alguns microrganismos são naturalmente resistentes a eles. O uso de antibióticos apenas seleciona esses microrganismos resistentes, tornando-os mais comuns. A resistência bacteriana se caracteriza como um problema crescente, pois as bactérias podem desenvolver novas mutações ou formas de transferência de resistência de forma rápida e eficiente. Isso dificulta o desenvolvimento de novos antibióticos, pois as

pesquisas são caras e difíceis. (LEVY; MARSHALL, 2004, CASELLAS, 2011).

A resistência aos antimicrobianos pode ocorrer de várias formas, tanto em uma mesma bactéria quanto em diferentes bactérias. Isso ocorre porque as bactérias podem desenvolver diferentes mecanismos de resistência, como a produção de enzimas que inativam os antimicrobianos ou a alteração do local de ação dos antimicrobianos. Essa complexidade dificulta o estudo da resistência aos antimicrobianos (SCHERER et al., 2016).

Um dos exemplos a serem trazidos no que se refere à relação entre o uso de antibióticos e o desenvolvimento da resistência bacteriana diz respeito ao tratamento das infecções urinárias. Os antibióticos por via parenteral mais empregados no tratamento da infecção do trato urinário são a ceftriaxona, a gentamicina e a amicacina (SILVA et al., 2014). O uso desses medicamentos requer cuidados significativos, compreendendo os riscos que se relacionam aos tratamentos prolongados com antibióticos.

Os pacientes que sofrem de infecção do trato urinário sintomática são comumente tratados com antibióticos e esses tratamentos podem resultar em alteração a longo prazo da microbiota normal da vagina e do trato gastrointestinal e no desenvolvimento de microrganismos multirresistentes. A disponibilidade de nichos que não são mais preenchidos pela microbiota alterada pode aumentar o risco de colonização por uropatógenos multirresistentes (FLORES-MIRELLES et al., 2015)

Flores-Mirelles et al. (2015) usaram o sequenciamento de RNA para analisar diretamente os uropatógenos da urina de mulheres com infecção do trato urinário sintomáticas. Esses estudos, juntamente com a ciência básica e modelos animais aprimorados, foram essenciais para permitir entender os detalhes moleculares de como os uropatógenos aderem, colonizam e se adaptam ao ambiente nutricional limitado da bexiga. Permitiram também compreender de que modo eles não são afetados pela proteção imunológica, persistem e se disseminam no trato urinário (FLORES-MIRELES et al., 2015).

Destaca-se que a resistência dos antibióticos resulta em mais de 25.000 óbitos na União Europeia e 23.000 nos Estados Unidos, todos os anos. Além de descobrir novos antibióticos, é necessário que seja priorizado o desenvolvimento de métodos que abordem a evolução da resistência (BUSH et al., 2011, CDC, 2013, PCAT, 2014, MCCLURE; DAY, 2014; REYGAERT, 2018).

Globalmente, prevê-se que as infecções por reações adversas a medicamentos

levarão à morte de 10 milhões de pessoas/ano até 2050. Atualmente, as opções de tratamento são limitadas e utilizadas em demasia. Assim, a busca por novos antibióticos com química inovadora, utilizando métodos menos dispendiosos do que as técnicas tradicionais de química analítica, é necessária (O'rouke et al., 2020).

O problema existe não apenas porque as taxas de mutação bacteriana levam a uma rápida acumulação de mutações, incluindo mutações resistentes aos medicamentos, mas também devido às pressões seletivas que os antibióticos impõem. Se um fenótipo resistente a medicamentos evoluísse e não houvesse nenhum antibiótico presente, então esse fenótipo não se sairia melhor do que qualquer outro fenótipo bacteriano. Em outras palavras, não floresceria e poderia até desaparecer. Somente quando os antibióticos são usados é que os fenótipos resistentes aos medicamentos têm uma vantagem seletiva e sobrevivem (PRAY, 2008).

As bactérias, como grupo ou espécie, não são necessariamente suscetíveis ou resistentes de maneira uniforme a qualquer agente antimicrobiano específico. Os níveis de resistência podem variar muito dentro de grupos bacterianos relacionados. A suscetibilidade e a resistência são geralmente medidas em função da concentração inibitória mínima, a concentração mínima do medicamento que inibirá o crescimento da bactéria. A suscetibilidade é, na verdade, uma faixa de concentrações mínimas médias para qualquer medicamento da mesma espécie bacteriana. Se a concentrações mínimas média de uma espécie estiver na parte resistente da faixa, considera-se que a espécie tem resistência intrínseca a esse medicamento. As bactérias também podem adquirir genes de resistência de outros organismos relacionados, e o nível de resistência variará dependendo da espécie e dos genes adquiridos (COCULESCU, 2009, MARTINEZ, 2014).

Os antimicrobianos são projetados para se ligarem a alvos específicos nas células bacterianas. Essa ligação é essencial para o efeito desejado, que pode ser a morte ou a inibição do crescimento bacteriano. Alterações na estrutura do alvo podem reduzir a afinidade do antimicrobiano, diminuindo sua eficácia. No entanto, mesmo que a estrutura seja alterada, ela ainda pode continuar a funcionar. Pequenas mutações nos genes que codificam a estrutura alvo podem ser suficientes para gerar resistência ao antimicrobiano. A estrutura alvo pode ser modificada por enzimas, não por alterações genéticas (BLAIR et al. 2015, WRIGHT, 2011, WILSON, 2014).

Importa compreender que, segundo Reygaert (2018), os mecanismos de resistência descritos são tão variados quanto as próprias bactérias. Estas armas

bacterianas cobrem praticamente todos os agentes antimicrobianos que estão disponíveis, e provavelmente existem mais mecanismos de resistência que ainda não foram caracterizados.

4 Considerações Finais

Os principais mecanismos de ação dos antibióticos envolvem a inibição da síntese da parede celular, da síntese de proteínas, do DNA ou RNA, bem como os possíveis danos às membranas celulares. Os antibióticos que atuam inibindo a síntese da parede celular são chamados de antibióticos bactericidas. Eles causam a ruptura da célula bacteriana, levando à sua morte. Quanto aos antibióticos que atuam inibindo a síntese de proteínas são chamados de antibióticos bacteriostáticos. Eles impedem o crescimento da célula bacteriana, mas não a matam. No que se refere aos antibióticos que atuam inibindo a síntese de DNA ou RNA, eles podem causar danos irreversíveis à célula bacteriana, destruindo-a.

As bactérias podem desenvolver resistência aos antibióticos, tornando-se mais difíceis de serem tratadas. A resistência bacteriana pode ocorrer por mutações genéticas ou por transferência de genes de resistência entre bactérias. O uso inadequado de antibióticos é um dos principais fatores que contribuem para o desenvolvimento da resistência bacteriana.

O uso de antibióticos apenas quando necessário, na dose e duração corretas, é fundamental para prevenir o desenvolvimento de resistência. Desse modo, o conhecimento dos mecanismos de ação dos antibióticos é importante para o seu uso racional e para a prevenção do desenvolvimento de resistência bacteriana. Ressalta-se a importância do tema abordado, bem como da realização de novas pesquisas a esse respeito, considerando sua multidisciplinaridade e relevância tanto acadêmica quanto social.

Referências

- ALMEIDA, R. C.; MIRANDA, C. V. A importância do farmacêutico na dispensação e controle de medicamentos classificados como antimicrobianos. **Revista Saúde Multidisciplinar**, v. 1, n. 7, 2020.
- BAYM, M.; STONE, L. K.; KISHONY, R. Multidrug evolutionary strategies to reverse antibiotic resistance. **Science**, v. 351, jan. 2016.
- BLAIR, J. M.; RICHMOND, G. E.; PIDDOCK, L. J. Multidrug efflux pumps in Gram- negative bacteria and their role in antibiotic resistance. **Future Microbiol.**, v. 9, p. 1165–1177, 2014.
- BLAIR, J. M. et al. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. **Nature Reviews Microbiology**. v. 13, n. 1, p. 42-51, jan. 2015.
- BUSH, K, et al. Tackling antibiotic resistance. **Nat. Rev. Microbiol.**, v 9, p. 894-896, 2011.
- CASELLAS, J. M. Resistencia a los antibacterianos en América Latina: consecuencias para la infectología. **Rev Panam Salud Pública**, v. 30, n. 6, p. 519-28, 2011.
- CDC. Centers for Disease Control and Prevention. **Antibiotic Resistance Threats in the United States**, 2013. Disponível em: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>. Acesso em 10 out. 2023.
- COATES, A. R. M.; HU, Y. Novel approaches to developing new antibiotics for bacterial infections **Br. J. Pharmacol.**, v. 152, p. 1147, 2007.
- COCULESCU, B. I. Antimicrobial resistance induced by genetic changes. **J Med Life**, v. 2, p. 114–123, 2009.
- DAVIS, J. Mechanisms of Antibiotic Action. **News Medical Life Sciences**, 2022. Disponível em: <https://www.news-medical.net/life-sciences/Mechanisms-of-Antibiotic-Action.aspx>. Acesso em 12 out. 2023.
- FLORES-MIRELES, A. L. et al. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. **Nat Rev Microbiol.**, v. 13, n. 5, p. 269-284, maio 2015.
- FREIRE, D. Encontrada no Brasil bactéria resistente a um dos mais poderosos antibióticos. **Jornal da USP**. 2018. Disponível em: <https://jornal.usp.br/ciencias/ciencias-biologicas/encontrada-no-brasil-bacteria-resistente-a-um-dos-mais-poderosos-antibioticos/>. Acesso em 10 out. 2023.
- FURTADO, D. M. F. et al. Consumo de antimicrobianos e o impacto na resistência bacteriana em um hospital público do estado do Pará, Brasil, de 2012 a 2016. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 10, 2019.
- GUIMARÃES, D. O.; MOMESSO, L. S.; PUPO, M. T. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Quim. Nova**, v. 33, n. 3, p. 667-679, 2010.
- HOWARD, S. J. et al. Antibiotic resistance: global response needed. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 13, n. 12, dez. 2013.
- KAPOOR, G.; SAIGAL, S.; ELONGAVAN, A. Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. **J Anaesthesiol Clin Pharmacol.**, v. 33, n. 3, p. 300- 305, jul.-set. 2017.
- KHAMIS, S. et al. Applying Beers Criteria for Elderly Patients to Assess Rational Drug Use at a University Hospital in Northern Cyprus. **J Pharm Bioallied Sci.**, v. 11, n. 2, p. 133-141, abr.-jun. 2019.

LEVY, S. B.; MARSHALL, B. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. **Nat Med.**, v. 10, n. 12, S122-9, 2004.

MARTINEZ, J. L. General principles of antibiotic resistance in bacteria. **Drug Discov Today**, v. 11, n. 33-39, 2014.

MCCLURE, N. S.; DAY, T. A theoretical examination of the relative importance of evolution management and drug development for managing resistance. **Proc. Biol. Sci.**, v. 281, 2014.

MENEZES, M. **Deteção de bactérias resistentes a antibióticos triplicou na pandemia.** Fiocruz. 2021. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/deteccao-de-bacterias-resistentes-antibioticos-triplicou-na-pandemia>. Acesso em 20 out. 2023.

MUSINI, A.; GIRI, A. Investigation of mode of action of anti-bacterial activity of salacia oblonga extract against drug resistant pathogen. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, v. 62 e19180051, 2019.

OLIVEIRA, I. L. M. et al. Antimicrobianos de uso odontológico: informação para uma boa prática. **Odontologia Clínico-Científica**, v. 10, n. 3, jul./set. 2011.

O'ROURKE, A. et al. Mechanism-of-Action Classification of Antibiotics by Global Transcriptome Profiling. **ASM Journals, Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 64, n. 3, fev. 2020.

PCAT. **Report to the President on Combating Antibiotic Resistance.** Executive Office of the President. President's Council of Advisors on Science, Technology, p. 1- 78, 2014. Disponível em: https://obamawhitehouse.archives.gov/sites/default/files/microsites/ostp/PCAST/pcast_carb_report_sept2014.pdf. Acesso em 10 out. 2023.

PRAY, L. Antibiotic Resistance, Mutation Rates and MRSA. **Scitable, Nature Education**, v. 1, n. 30, 2008.

REYGAERT, W. C. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. **AIMS Microbiol.**, v. 4, n. 3, p. 482-501, 2018.

SCHERER, C. B.; BOTONI, L. S.; COSTA-VAL, A. P. Mecanismos de ação de antimicrobianos e resistência bacteriana. **Revista de Educação Continuada em Dermatologia e Alergologia Veterinária**, v. 4, n. 13, p. 12-20, 2016.

SEVERINO, A. J. **Metodologia do Trabalho Científico.** São Paulo: Cortez, 2007.

SILVA, J. M. P. et al. Aspectos atuais no diagnóstico e abordagem da infecção do trato urinário. **Rev Med Minas Gerais**, v. 24, supl. 2, 2014.

TEIXEIRA, E. et al. Revisão Integrativa da Literatura passo-a-passo & convergências com outros métodos de revisão. **Rev. Enferm. UFPI**, dez., 2013.

UPMANYU, N.; MALVIYA, V. N. Antibiotics: mechanisms of action and modern challenges. **Microorganisms for Sustainable Environment and Health**, p. 367-382, 2020.

WALSH, C. **Antibiotics: Actions, Origins, Resistance.** Washington: ASM Press, 2003.

WILSON, D. N. Ribosome-targeting antibiotics and mechanisms of bacterial resistance. **Nature Reviews Microbiology**, v. 12, n. 1, jan. 2014.

WRIGHT, G. D. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. **Chemical Communications**, v. 47, n. 14, abr. 2011.