

ACADEMIA DE CIENCIA E TECNOLOGIA – AC&T
Especialização em Microbiologia

ANA LÚCIA CAMPÊLO

**INFECÇÃO E COLONIZAÇÃO POR BACTÉRIAS GRAM NEGATIVAS
RESISTENTES AOS ANTIMICROBIANOS**

São José do Rio Preto,

06 de Novembro de 2018

ANA LÚCIA CAMPÊLO

**INFECCÇÃO E COLONIZAÇÃO POR BACTÉRIAS GRAM NEGATIVAS
RESISTENTES**

Artigo Científico apresentado à Profa. Dra. Margarete Teresa Gottardo de Almeida e à ACT – Academia de Ciência e Tecnologia para a obtenção do grau de Especialista em Microbiologia clínica e hospitalar.

São José do Rio Preto,

06 de Novembro de 2018

SUMÁRIO

RESUMO	4
1 – INTRODUÇÃO	5
2 – METODOLOGIA	6
3 – AS BACTÉRIAS E A RESISTÊNCIA À ANTIMICROBIANOS	7
3.1 – Bactérias gram-negativas	7
3.2 – A propagação bacteriana	7
3.3 – Os Antibióticos (Antimicrobianos)	8
3.4 – Resistência bacteriana e seus aspectos genéticos e bioquímicos ...	9
4 – MUTAÇÃO E PROPAGAÇÃO DE BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES	11
4.1 Resistência Transferível	11
4.1.1 Transformação	11
4.1.2 Transdução	12
4.1.3 Conjugação	12
4.1.4 Transposição	12
5 – CONCLUSÃO	14
6 – REFERÊNCIAS	15

RESUMO

Este artigo aborda alguns aspectos do impacto da resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar. Alerta sobre o importante papel dos profissionais de saúde no controle da infecção hospitalar e do grave problema do uso indiscriminado de antibióticos que tem provocado uma pressão seletiva sobre as bactérias do ambiente hospitalar tornando-as multirresistentes.

Palavras-Chave: Infecção hospitalar. Resistência bacteriana a drogas. Antibióticos.

ABSTRACT

This article lays out some aspects of the impact of bacterial resistance in the context of hospital infection. It alerts to the important role of health care professionals in the control of hospital infection and the grave problem of the indiscriminant use of antibiotics. These have produced a selective pressure upon bacteria in the hospital environment, making them multi-resistant.

Key Words: Hospital infection. Antibiotics resistance in drugs. Antibiotics.

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. Elas estão intrinsecamente ligadas às vidas de organismos e aos amplos ambientes em que habitam. Muitas bactérias são inofensivas. Algumas são benéficas para seu hospedeiro (homem, animal, planta) e proveem nutrientes ou proteção contra patógenos e doenças, limitando a habilidade de colonização de bactérias nocivas. Porque as bactérias têm um curto tempo de geração – minutos ou horas – elas podem responder rapidamente as mudanças do ambiente. Assim, quando os antibióticos são introduzidos no ambiente, as bactérias respondem tornando-se resistentes àquelas drogas.

A resistência aos antibióticos se desenvolve como uma consequência natural da habilidade da população bacteriana de se adaptar. O uso indiscriminado de antibióticos aumenta a pressão seletiva e, também, a oportunidade de a bactéria ser exposta aos mesmos. Aquela oportunidade facilita a aquisição de mecanismos de resistência. A resistência aos antibióticos é inevitável e irreversível, uma consequência natural da adaptação da célula bacteriana a exposição aos antibióticos. O uso intenso de antibióticos na medicina, na produção de alimentos para animais e na agricultura tem causado um aumento na resistência àquelas drogas em todo mundo.

Os antibióticos são fármacos que revolucionaram o tratamento de doenças infecciosas causadas por bactérias e reduziram mundialmente as taxas de morbidade e mortalidade associadas a infecções bacterianas. Entretanto, o mau uso desses fármacos acelera o processo natural de resistência das bactérias contra os antibióticos, devido ao fato de que no ambiente natural esses antimicrobianos são produzidos por populações microbianas como ferramenta de competição por recursos nutricionais e espaço dentro do micro-habitat que ocupam. Em termos de saúde pública, a resistência bacteriana representa um risco à qualidade de vida humana conquistada ao longo dos anos com o avanço da microbiologia, das engenharias, da farmácia e da medicina, comprometendo o orçamento dos sistemas de saúde, sejam eles públicos ou privados, além de intensificar outro problema de saúde pública de grande relevância: as infecções hospitalares.

2 – METODOLOGIA

Este artigo foi elaborado através de uma revisão de literatura do tipo narrativa, que não utilizou critérios explícitos e sistemáticos para a busca e análise crítica de literatura. Na qual, para a elaboração do trabalho, inicialmente foi realizado um mapeamento de material científico literário, incluindo artigos, resumos, livros, teses e dissertações, disponíveis na internet, cujos temas abordassem antibióticos e a resistência bacteriana, utilizados para a construção de uma contextualização da problemática e das possibilidades presentes na literatura.

Após a análise literária, foram selecionados alguns trabalhos lidos para embasar o corpo deste artigo, cujo a exposição dos dados e interpretação das informações contidas nos trabalhos lidos, estão sujeitas à subjetividade dos autores.

3 – AS BACTÉRIAS E A RESISTÊNCIA À ANTIMICROBIANOS

3.1 – Bactérias Gram-Negativas

As bactérias Gram-negativa são bactérias que não retêm o corante violeta de genciana durante o recurso ao protocolo de coloração de Gram. Durante o processo de coloração de Gram, um corante de contraste, normalmente a safranina, é adicionado após o violeta de genciana, provocando a coloração das bactérias Gram-negativas de rosa ou vermelho. O corante de contraste permite assim visualizar as bactérias Gram-negativas que, devido a possuírem uma camada mais fina de peptidoglicanos, não conseguem reter o corante violeta de genciana.

As Bactérias Gram-negativas são constituídas por uma endotoxina denominada **LPS** (lipopolissacarídeo), que é causadora da patogenicidade.

Algumas bactérias Gram-negativas são:

As proteobactérias, que compõem a maior parte das bactérias gram negativas, que são: *Escherichia coli*, *Salmonella* e *Shigella*; e as *Enterobacteriaceae*, que são as: *Pseudomonas*, *Moraxella*, *Helicobacter*, *Stenotrophomonas*, *Bdellovibrio* e *Legionella*; além de outras, como as *Chlorobi*, *Chloroflexi*, *Cianobactérias*, *Espiroquetas*, *Klebsiella sp* (Dentro do grupo da *Klebsiella sp*, há a *Klebsiella pneumoniae*, Uma bactéria muito comum e perigosa, resistente a diversos antibióticos), etc.

3.2 – A propagação bacteriana

A propagação e multiplicação das bactérias antibiótico-resistentes ocorre tanto no ambiente hospitalar como na própria comunidade. Os hospitais (especialmente os que possuem unidade de terapia intensiva – UTI, centro cirúrgico, unidades de pediatria, berçário neonatal, clínica médica e/o cirúrgica), em que os pacientes são tratados com antibióticos, representam um “habitat” que acomoda bactérias que podem tornar-se resistentes àquelas drogas.

Alguns dos fatores que influenciam a seleção de bactérias antibióticos resistentes incluem o estado imunológico do paciente, o número de bactérias no sítio

de infecção, o mecanismo de ação do antibiótico e o nível da droga que atinge a população bacteriana.

Para entendermos o assunto, primeiro precisamos entender a diferença entre Infecção e Colonização:

- Infecção: implica em parasitismo (interação metabólica) e reação do hospedeiro (inflamação e imunidade). Quando se manifesta clinicamente, é chamada de doença infecciosa.
- Colonização: presença de um microrganismo sobre a superfície epitelial sem invasão tecidual, sem clínica e reação imunológica. Não apresenta sintomas, e o microrganismo vive em harmonia com o ser humano.

O impacto gerado pelas bactérias resistentes é mundial e representa uma ameaça para toda a humanidade. É um grave problema de saúde pública, de grande amplitude médico-social, cujas consequências, para muitos estudiosos já estão aí no nosso cotidiano e, se não forem freadas, no futuro elas serão ainda mais devastadoras para a humanidade.

3.3 Os Antibióticos (Antimicrobianos)

Os antibióticos (ou antimicrobianos) são substâncias naturais (antibióticos) ou sintéticas (quimioterápicos) que agem sobre microrganismos inibindo o seu crescimento ou causando a sua destruição. É a segunda classe de droga mais utilizada sendo responsável por 20 a 50% das despesas hospitalares. É prescrita em larga escala em atendimentos ambulatoriais e também como automedicação. Esta ampla utilização de antimicrobianos pode afetar de forma significativa não somente a microbiota do paciente que o utiliza, mas também a ecologia microbiana dos outros pacientes.

Eles são uma classe de fármacos utilizados para o tratamento de doenças infecciosas, que diferem uns dos outros quanto as suas propriedades físicas, químicas, farmacológicas, no espectro e mecanismo de ação (BAPTISTA, 2013). Havendo critérios muito importantes que devem ser considerados para que a terapia de doenças bacterianas com antibióticos venha a ser eficaz, como a necessidade de que um alvo (ligante) exista dentro da célula bacteriana, a concentração do

antibiótico alcance o alvo em quantidade suficiente, não podendo ocorrer inativação ou modificação estrutural do fármaco (COSTA, 2016).

Segundo Baptista (2013), o antibiótico ideal seria um fármaco com alvo seletivo, ação bactericida rápida, espectro de ação estreito que não afete a microbiota saprófita, com baixo nível tóxico e elevados níveis terapêuticos, poucas reações adversas, várias vias de administração, boa distribuição no local de infecção e ser um antibiótico que não contrarie as defesas imunológicas do hospedeiro, não induza resistência e possua boa relação custo/eficácia. Sendo, no entanto, todas essas características, difíceis de serem obtidas devido a relação entre os antibióticos e as bactérias, não ser linear (COSTA, 2016).

De acordo com Guimarães et al. (2010) , os antibióticos podem ser classificados de acordo com suas origens em antibióticos naturais, quando são obtidos a partir de organismos vivos; antibióticos semissintéticos, que são substâncias de origem natural que são submetidas a processos de síntese em laboratório; ou antibióticos sintéticos, que são produzidos exclusivamente em laboratório; pela suas ações sobre as células; ou pelo seus mecanismos farmacodinâmicos, que podem ser os seguintes: Inibição da síntese de parede celular: Os antibióticos com este mecanismo de ação atuam ao nível da síntese do peptidoglicano, impedindo sua síntese. Antibióticos que exemplificam este mecanismo de ação são os beta-lactâmicos como a penicilina e as cefalosporinas, que inibem enzimas necessárias para a formação do peptidoglicano; a bacitracina que bloqueia a passagem do pirofosfato-bactoprenol à fosfobactoprenol (BAPTISTA, 2013) que é um importante precursor da síntese de parede celular e carreador de membrana associado a processos anabólicos em gram-positivos (SCHNEIDER et al., 2009); e os glicopeptídeos como a vancomicina que se liga à extremidade terminal do peptídeo.

Alguns antimicrobianos utilizados para o tratamento de bactérias gram-negativas são: Quinolona, Ciprofloxacino, Levofloxacino, Aminoglicosídeo, Gentamicina.

3.4 Resistência bacteriana e seus aspectos genéticos e bioquímicos

Após a introdução de antimicrobianos eficientes no combate às infecções, ocorrem melhoras significantes no tratamento médico das doenças infecciosas, e resultam em uma considerável redução das taxas de morbidade e mortalidade,

permitindo grandes progressos na medicina (COSTA, et al., 2012), mas, o mau uso ou mau prescrição desses fármacos acaba levando ao aparecimento de micro-organismos resistentes, que se acumulam e se disseminam, representando um sério risco para a população, por reduzirem as opções de fármacos efetivos para o tratamento de infecções, aumentarem as complicações clínicas de pacientes hospitalizados e prolongar o tempo de estadia hospitalar, elevando os custos direcionados à recuperação dos pacientes doentes e com saúde pública.

A resistência aos antimicrobianos podem ser uma característica intrínseca de certas espécies de bactérias que podem resistir à ação de um dado antibiótico como resultado de uma característica estrutural ou funcional inerente de dada espécie (BLAIR et al., 2015); ser adquirida como resultado de mutações que podem ocorrer durante a replicação celular ou serem induzidas por intermédio de agentes mutagênicos como radiações ionizantes e não ionizantes, agentes alquilantes ou espécies reativas de; adquirida pela aquisição de material genético exógeno anteriormente presente em outros micro-organismo que contenham genes de resistência que são propagados por meio de mecanismos de transferência gênica horizontal como a conjugação bacteriana, a transformação e a transdução.

O uso inapropriado de antimicrobianos não se restringe ao uso médico humano e veterinário, existindo disponível no mercado uma grande diversidade de produtos como sabonetes, detergentes, cremes dentais, escovas de dentes, creme para as mãos e outros produtos contendo agentes antimicrobianos que favorecem a seleção de cepas resistentes dentro do ambiente doméstico, em função da imagem de proteção contra os germes que esses produtos transmitem em suas campanhas midiáticas, atenuando riscos de infecções comunitárias resistentes a agentes antimicrobianos. Ainda em relação a resistência bacteriana e cosméticos, é relatada que a exposição de populações microbianas a adjuvantes conservantes presentes em fórmulas de cosméticos é apontada como fator indutor da resistência bacteriana a vários antibióticos, sendo sugerido que ocorra resistência cruzada aos antibióticos em função de uma resposta adaptativa aos adjuvantes biocidas que muitos cosméticos possuem em suas formulações.

O uso de drogas antimicrobianas na agricultura, pecuária e piscicultura com finalidade profilática e de tratamento (MEIRELES, 2008) também representam um risco à saúde pública por selecionar cepas resistentes que podem colonizar o trato

digestivo humano e transferir genes de resistência aos patógenos e comensais humanos que podem se tornar patógenos oportunistas (COSTA, 2016).

4 – MUTAÇÃO E PROPAGAÇÃO DE BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES

A mutação é um fenômeno espontâneo, resultado de um erro na replicação do DNA, ocorre um mutante a cada 10^4 a 10^{10} divisões celulares. Normalmente envolve deleção, substituição ou adição de um ou mais pares de bases, levando a alterações na composição de aminoácidos de determinados peptídeos. Essa mutação ocorre na ausência ou presença de antibióticos, o único papel que pode caber à droga é selecionar os mutantes, favorecendo seu crescimento por sua atuação nas células normais sensíveis. Esse problema tem se mostrado mais alarmante com drogas destinadas a tratamentos prolongados, como as utilizadas contra a tuberculose e hanseníase.

A mutação leva muitas vezes à alteração de permeabilidade da célula ou ainda à alteração de seu receptor. As células mutantes não têm qualquer vantagem biológica sobre as normais, ao contrário são defectivas, morrendo à qualquer alteração, seja de pH, temperatura, osmolaridade etc. As mutações podem ser classificadas em: Single large-step quando uma única mutação, normalmente associada à estrutura do receptor leva a um aumento súbito da CMI (Concentração mínima inibitória) para a bactéria e, ainda, Multi-step quando sucessivas mutações, levam a diminuições graduais da efetividade de antibióticos frente ao microrganismo, caso típico da *Neisseria gonorrhoeae* e da penicilina G, muito utilizada no passado para esse fim que agora carece de efetividade e potência.

4.1 Resistência Transferível

A resistência transferível ocorre quando um dado microrganismo recebe material genético de outro microrganismo, passando a expressar a característica contida no gene recentemente adquirido. Esse material genético que contém a informação que expressa a resistência pode ser transferido de algumas formas: transformação, transdução, conjugação e ainda transposição.

4.1.1 Transformação

A transformação é um processo no qual há lise de determinado microrganismo com liberação de seu material genético para o meio, dessa forma,

outra bactéria é capaz de captar esse DNA incorporando-o ao seu genoma. Esse DNA pode ser originário de cromossomos, plasmídios ou ainda bacteriófagos e para que o processo ocorra a bactéria receptora tem de estar apta a receber esse material, no estado dito de competência, quando sintetiza proteínas de superfície capaz de ligação ao DNA. Parece de pouca importância clínica, pois só ocorre em condições extremamente favoráveis.

4.1.2 Transdução

A transdução envolve a incorporação acidental de DNA bacteriano cromossômico ou plasmidial por um bacteriófago durante seu processo de infecção celular. Após a lise celular, esse bacteriófago atua então como um vetor e ao infectar nova célula pode introduzir o DNA contendo o gene de resistência, tornando-a resistente à determinada droga. Ocorre somente entre bactérias de uma mesma espécie.

4.1.3 Conjugação

A conjugação é um processo que requer contato físico, bactéria-bactéria, em que uma das células, a doadora, transfere através de fímbria ou pilus sexual o material genético a outra, chamada receptora. A habilidade de uma bactéria em conjugar normalmente é codificada em plasmídios, chamados plasmídios F, de fertilidade ou conjugativos. Esses plasmídios são segmentos de DNA de fita dupla auto-replicantes que legam à bactéria que os possuem a propriedade de estabelecer, através desse canal protéico (fímbria), contato com outras bactérias para a transferência de genes plasmidiais. Ao receber o material genético sob a forma de plasmídios que pode conter genes determinantes de resistência (plasmídios R), a bactéria receptora a partir desse momento pode expressar uma nova característica, tornando-se resistente. Pode ainda conjugar com outra bactéria, atuando agora como doadora, pois junto com genes de resistência, ela recebe genes conjugativos (plasmídios F), permitindo então repetir o processo agora em progressão geométrica.

Esses plasmídios transferidos por conjugação podem conter genes determinantes de resistência a muitos antibióticos, ou seja, a pressão seletiva exercida por uma só droga pode selecionar microrganismos multirresistentes.

4.1.4 Transposição

No fenômeno da transposição há a dependência da presença na bactéria de segmentos curtos de DNA denominados transposons. Transposons podem conter genes de resistência para um ou mais antibióticos. Por não terem capacidade de auto-replicação, unem-se a replicons, ou seja, "saltam" dentro da célula entre plasmídios, cromossomos e bacteriófagos, caracterizando uma promiscuidade gênica celular. Esses "genes saltadores", ao se unirem a segmentos de DNA para sua replicação, podem incorporar genes de resistência nesse DNA.

A partir desses mecanismos, bactérias podem adquirir e/ou transferir resistência a outras bactérias, passando a elas a propriedade de defesa contra determinada droga. É importante salientar que não há necessidade de patogenicidade do microrganismo para que carregue genes de resistência, ao contrário, bactérias de microbiota normal são as que carregam maior quantidade de genes de resistência a uma ou mais drogas.

Através desses mecanismos, as bactérias garantem genes que detêm informações que as tornam resistentes às mais diversas classes de drogas, mas como? De que forma essa proteção se manifesta, como as bactérias se defendem? Como é útil essa informação? Há inúmeros mecanismos através dos quais esses microrganismos se tornam resistentes às drogas, manifestando a resistência.

5 – CONCLUSÃO

Com este artigo foi possível concluir que, embora a maior parte das atenções tenha sido focada na resistência de patógenos encontrados em pacientes hospitalizados e em bactérias diretamente responsáveis por efeitos adversos à saúde humana, o desenvolvimento da resistência aos antibióticos é um fenômeno ecológico natural, produto de bilhões de anos de evolução que ocorre na ausência de atividade humana, devido à exposição de micro-organismos às substâncias antimicrobianas produzidas por outros micro-organismos, favorecendo a seleção de genes de resistência em espécies ambientais de forma natural, mas que podem ser transferidos para patógenos humanos (BLAIR et al., 2015).

Por consequência, medidas para evitar a resistência bacteriana, como o uso racional dos antibióticos, prevenção de infecções bacterianas, controle e prevenção da disseminação de micro-organismos resistentes são essenciais, assim como a busca por novos metabólitos ativos contra diferentes micro-organismos patogênicos devem ser ativas, contínuas. Pesquisas nas ciências direcionadas ao reconhecimento da biodiversidade e bioprospecção de novos produtos naturais com atividade antimicrobiana, a especialização de recursos humanos nas áreas da biologia molecular e das engenharias biológicas são essenciais para o desenvolvimento de novos antimicrobianos, assim como as nanociências e a nanotecnologia para o melhoramento dos medicamentos existentes e desenvolvimento de novas formas farmacêuticas para combater o problema da resistência microbiana.

6 - REFERÊNCIAS

1. BAPTISTA, M. G. F. M. Mecanismos de Resistência aos Antibióticos. 2013. 42f. monografia (Dissertação de Mestrado) - Curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia, Lisboa.
2. BRITO, M. A., CORDEIRO, B. C. Necessidade de Novos Antibióticos. *Jornal Brasileiro de Patologia Med Lab*, v. 48, n. 4, p. 247-249, 2012.
3. CUNHA, S. et al. *Doenças Infeciosas: O desafio da Clínica*. Coimbra, 2008.
4. ACURCIO, et al. (Org). *Medicamentos: políticas, Assistência Farmacêutica, Farmacoepidemiologia e Farmacoeconomia*.1.ed. Belo Horizonte, 2013. 319 p.
5. OLIVEIRA, C. M.; CRUZ, M. M. Sistemas de Vigilância em Saúde no Brasil: Avanços e Desafios. *Saúde Debate*, n. 104, v. 39, p. 255-267, 2015.
6. Servolo de Medeiros EA. Prescrição de antibióticos no Brasil é inadequada. *Amplio Espectro* 2001 Ago; 6(1): 6-9.
7. Santos NQ. O uso indiscriminado de antibióticos na ecologia das bactérias-antibiótico-resistentes associadas à problemática da infecção hospitalar: conhecimento e prática de profissionais de saúde, a luz da ética da responsabilidade de Hans Jonas [tese].Florianópolis (SC): Programa de PósGraduação em Enfermagem/ UFSC; 2002.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Unidade de Controle de Infecção em Serviços de Saúde. Consenso sobre o uso racional de antimicrobianos. Brasília. 2001.