

MECANISMOS DE RESISTÊNCIA A ANTIBIÓTICOS EM BACTÉRIAS GRAM-NEGATIVAS: NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS

Giovanna Stati Batista do Prado¹
Cecília Faria da Costa²
Ellis Neide Alves Carneiro³
Antônio José Andrade Silva⁴
Tainá Sousa Siqueira⁵
Luana Portes Costa Caetano⁶
Flavia Taissa Souza Fagundes Marques⁷
Carolina Pinto Barony⁸
Jullia Greque Calabrez⁹
Ligia de Oliveira Vago¹⁰

RESUMO: O resumo deste artigo analítico que examina os mecanismos de resistência a antibióticos em bactérias gram-negativas e as novas abordagens terapêuticas propõe um panorama sucinto e informativo das principais conclusões do estudo. A resistência antimicrobiana é uma preocupação global crescente, impulsionada principalmente pela evolução contínua dos mecanismos de resistência em bactérias gram-negativas. Este estudo investigou uma ampla gama de mecanismos de resistência, incluindo a produção de enzimas como beta-lactamases, modificações nos alvos dos antibióticos e sistemas de efluxo ativo. Esses mecanismos conferem às bactérias a capacidade de evitar a ação dos antibióticos, comprometendo a eficácia dos tratamentos. No entanto, o estudo também enfatiza a emergência de novas abordagens terapêuticas para enfrentar a resistência bacteriana. A terapia combinada, o uso de fagos, a edição genética e a terapia baseada em anticorpos monoclonais são alternativas promissoras para superar os mecanismos de resistência e restaurar a eficácia dos tratamentos. Essas estratégias abrem novas perspectivas para o desenvolvimento de terapias mais eficazes. As considerações finais destacam a necessidade de uma abordagem abrangente para enfrentar a resistência a antibióticos, incluindo o desenvolvimento de novos antibióticos, a implementação de medidas de prevenção, a educação sobre o uso prudente de antibióticos e a colaboração entre diferentes setores da saúde e da pesquisa. A resistência a antibióticos representa uma ameaça crítica à saúde pública, e a pesquisa contínua e ações coordenadas são essenciais para garantir a eficácia dos tratamentos e a proteção da saúde da população. Em resumo, este artigo oferece uma visão abrangente dos mecanismos de resistência a antibióticos em bactérias gram-negativas, destacando as novas abordagens terapêuticas que estão sendo investigadas para enfrentar esse desafio. A compreensão desses mecanismos e o desenvolvimento de estratégias terapêuticas inovadoras são essenciais para lidar com a crescente ameaça da resistência antimicrobiana.

Palavras-chave: Resistência antimicrobiana. Bactérias gram-negativas. Abordagens terapêuticas.

¹Centro Universitário Ingá.

² Universidade Nove de Julho.

³ Santa Casa do Rio Grande.

⁴Universidade Federal do Maranhão.

⁵ UNIATENAS.

⁶ UNITPAC.

⁷ Universidade Estadual de Montes Claros.

⁸ FASEH.

⁹ EMESCAM.

¹⁰ EMESCAM.

INTRODUÇÃO

A crescente prevalência de resistência a antibióticos em bactérias gram-negativas representa um desafio significativo para a saúde global. As bactérias gram-negativas, como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*, têm demonstrado uma notável capacidade de adquirir e desenvolver mecanismos de resistência que comprometem a eficácia dos tratamentos antibióticos convencionais. A evolução constante desses mecanismos de resistência, muitas vezes mediada por elementos genéticos como plasmídeos e integrons, destaca a necessidade urgente de explorar novas abordagens terapêuticas para enfrentar esse problema de saúde pública.

Os mecanismos de resistência a antibióticos em bactérias gram-negativas são variados e complexos, envolvendo sistemas de efluxo eficientes, modificação ou degradação de antibióticos e mutações em alvos bacterianos. A resistência a carbapenênicos, uma classe de antibióticos de amplo espectro, é particularmente preocupante devido à sua eficácia reduzida em muitos patógenos gram-negativos. Além disso, a disseminação de genes de resistência em plasmídeos entre diferentes espécies bacterianas tem contribuído para a rápida disseminação da resistência.

Diante desse cenário, novas abordagens terapêuticas estão sendo investigadas para combater a resistência a antibióticos em bactérias gram-negativas. A descoberta de novos alvos terapêuticos, o desenvolvimento de combinações de antibióticos eficazes e a exploração de terapias baseadas em anticorpos e fagos são algumas das estratégias promissoras que têm sido exploradas. Além disso, a edição genética, como a tecnologia CRISPR-Cas, oferece oportunidades para modificar os mecanismos de resistência nas bactérias, aumentando a suscetibilidade aos antibióticos.

Este artigo busca explorar em detalhes os mecanismos de resistência a antibióticos em bactérias gram-negativas, fornecendo uma visão abrangente das complexas vias moleculares envolvidas. Além disso, serão abordadas as novas abordagens terapêuticas emergentes que visam superar essa resistência, discutindo as promessas e desafios associados a essas estratégias inovadoras. O avanço na compreensão dos mecanismos de resistência e nas alternativas terapêuticas é essencial para enfrentar a crise global de resistência a antibióticos e garantir o tratamento eficaz de infecções bacterianas gram-negativas.

METODOLOGIA

A metodologia de revisão bibliográfica adotada para o artigo "Mecanismos de Resistência a Antibióticos em Bactérias Gram-Negativas: Novas Abordagens Terapêuticas" é baseada em uma abordagem sistemática e abrangente de coleta, seleção e análise de fontes científicas relevantes. O processo segue etapas rigorosas para garantir a obtenção de informações confiáveis e atualizadas sobre os mecanismos de resistência e as estratégias terapêuticas em bactérias gram-negativas.

Inicialmente, uma pesquisa exaustiva é realizada em bases de dados científicas, como PubMed, Scopus e Web of Science, utilizando termos de busca estrategicamente definidos, como "antibiotic resistance mechanisms", "gram-negative bacteria", "new therapeutic approaches" e outras variações pertinentes. Os resultados são filtrados com base em critérios de inclusão pré-determinados, incluindo relevância temática, ano de publicação e qualidade científica das fontes.

As fontes selecionadas incluem artigos científicos originais, revisões sistemáticas, meta-análises e relatórios técnicos de autoridades de saúde relevantes. A análise crítica das fontes é conduzida para extrair informações sobre os mecanismos moleculares de resistência em bactérias gram-negativas, bem como as abordagens terapêuticas emergentes e suas eficácias.

Os dados obtidos são organizados em categorias temáticas, como "mecanismos de resistência a antibióticos", "estratégias terapêuticas", "desenvolvimento de novos alvos" e outras categorias pertinentes. Uma síntese das informações é realizada por meio de análise comparativa, identificando padrões, lacunas de conhecimento e tendências emergentes na área.

A metodologia também considera a avaliação da qualidade metodológica das fontes selecionadas, avaliando a robustez das evidências apresentadas e a credibilidade dos autores e periódicos. Isso ajuda a garantir a confiabilidade das informações utilizadas na revisão.

Portanto, a metodologia de revisão bibliográfica adotada neste artigo visa fornecer uma visão abrangente e atualizada dos mecanismos de resistência a antibióticos em bactérias gram-negativas, bem como explorar as novas abordagens terapêuticas que estão sendo investigadas. A abordagem sistemática e criteriosa busca garantir a qualidade e a validade das informações apresentadas no artigo.

RESULTADOS E DISCUSSOES

AMPLA DIVERSIDADE DE MECANISMOS DE RESISTÊNCIA

A revisão abrangente dos mecanismos de resistência a antibióticos em bactérias gram-negativas revela uma ampla diversidade de estratégias que esses microorganismos empregam para neutralizar a ação dos medicamentos. Essa diversidade é uma característica intrínseca da evolução bacteriana em resposta à pressão seletiva dos antibióticos.

Dentre os mecanismos identificados, destacam-se os sistemas de efluxo, nos quais as bactérias utilizam transportadores especializados para bombear ativamente os antibióticos para fora da célula, reduzindo assim sua concentração intracelular. Além disso, modificações enzimáticas são observadas, em que as bactérias produzem enzimas capazes de alterar a estrutura dos antibióticos, tornando-os inativos. Essas enzimas, como β -lactamases e aminoglicosídeo-modificantes, constituem uma importante barreira para diversos antibióticos.

Outro mecanismo crucial é a alteração dos alvos bacterianos, o que envolve mutações nos sítios de ligação dos antibióticos. Essas mutações podem ocorrer em proteínas como as subunidades ribossomais ou enzimas envolvidas na síntese da parede celular. A resistência induzida por mutações nos alvos é particularmente problemática, pois pode conferir resistência cruzada a várias classes de antibióticos.

Além disso, a revisão aborda a importância dos sistemas de transporte que regulam a entrada de antibióticos na célula, bem como a expressão de porinas, proteínas na membrana externa das bactérias gram-negativas que controlam o acesso de moléculas ao interior celular. A variação na expressão de porinas é um mecanismo que contribui para a resistência.

Em resumo, a revisão enfatiza que a ampla diversidade de mecanismos de resistência a antibióticos em bactérias gram-negativas é um reflexo da notável capacidade adaptativa desses microorganismos. A compreensão desses mecanismos é crucial para orientar a pesquisa e o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas capazes de superar essa crescente ameaça à eficácia dos tratamentos antimicrobianos.

EVOLUÇÃO DE MECANISMOS DE RESISTÊNCIA

A revisão aprofundada dos mecanismos de resistência a antibióticos em bactérias gram-negativas revela um cenário dinâmico de evolução desses mecanismos ao longo do

tempo. A adaptação constante das bactérias em resposta à pressão seletiva dos antibióticos tem resultado na emergência e disseminação de diversos mecanismos de resistência, muitos dos quais têm desafiado as estratégias terapêuticas tradicionais.

A disseminação de genes de resistência ocorre não apenas verticalmente, através da herança genética, mas também horizontalmente, através da transferência de genes entre diferentes espécies bacterianas. Isso é frequentemente mediado por elementos genéticos móveis, como plasmídeos, transposons e integrons, que facilitam a rápida propagação de genes de resistência por meio da comunidade bacteriana.

Os mecanismos de resistência não estão limitados a uma única classe de antibióticos, e a evolução tem levado à criação de resistência cruzada, onde a resistência a um antibiótico também confere resistência a outras classes relacionadas. Isso é particularmente preocupante em relação aos carbapenêmicos, uma classe de antibióticos de último recurso, onde a disseminação de bactérias produtoras de carbapenemases tem se tornado uma séria ameaça à saúde pública.

A análise dos estudos revela que a evolução dos mecanismos de resistência a antibióticos é contínua e muitas vezes rápida, desafiando a eficácia dos tratamentos existentes. A vigilância constante e a compreensão desses mecanismos são cruciais para a antecipação de novas formas de resistência emergente e para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes.

Em suma, a evolução dos mecanismos de resistência a antibióticos em bactérias gram-negativas é uma demonstração da capacidade adaptativa desses microrganismos em face das pressões seletivas. Compreender esses processos evolutivos é essencial para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas que possam superar a resistência bacteriana e manter a eficácia dos antibióticos.

CARBAPANÊMICOS E RESISTÊNCIA DE AMPLO ESPECTRO

A revisão aprofundada sobre os mecanismos de resistência a antibióticos em bactérias gram-negativas destaca a preocupação crescente em relação à resistência aos carbapenêmicos, uma classe de antibióticos de amplo espectro considerados como último recurso terapêutico contra infecções graves. A emergência e disseminação de resistência a esses antibióticos representam um desafio significativo para a prática clínica e a saúde pública, uma vez que limitam ainda mais as opções de tratamento eficazes.

As bactérias gram-negativas que desenvolvem resistência aos carbapenêmicos frequentemente produzem enzimas chamadas carbapenemases, que são capazes de inativar esses antibióticos. Essas enzimas pertencem a diferentes classes, como as metalo-beta-lactamases (MBLs), as serina-beta-lactamases (SBLs) e as oxacilinasas (OXA). A produção dessas enzimas confere resistência não apenas aos carbapenêmicos, mas também a outras classes de antibióticos β -lactâmicos, como penicilinas e cefalosporinas.

A disseminação de bactérias produtoras de carbapenemases é especialmente alarmante devido à sua capacidade de transferir os genes de resistência para outras bactérias, inclusive de diferentes espécies e gêneros. Isso ocorre por meio de elementos genéticos móveis, como plasmídeos, que carregam os genes de resistência e facilitam sua propagação. A resistência cruzada também é um desafio, uma vez que as bactérias que produzem carbapenemases podem ser resistentes a múltiplas classes de antibióticos, limitando as opções terapêuticas.

A revisão enfatiza a necessidade urgente de desenvolver novas estratégias terapêuticas para combater a resistência aos carbapenêmicos. A pesquisa em busca de novos agentes antimicrobianos, bem como o desenvolvimento de terapias combinadas, que visam contornar os mecanismos de resistência, são abordagens promissoras. Além disso, a revisão ressalta a importância do uso responsável e controlado de antibióticos para minimizar a seleção de bactérias resistentes.

Em conclusão, a resistência aos carbapenêmicos e a disseminação de bactérias produtoras de carbapenemases representam um desafio significativo para a saúde pública. A revisão destaca a necessidade de estratégias integradas para enfrentar essa ameaça emergente, incluindo o desenvolvimento de novos antibióticos e abordagens terapêuticas inovadoras.

ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS EMERGENTES

A revisão abrangente sobre os mecanismos de resistência a antibióticos em bactérias gram-negativas aborda um aspecto crucial: as estratégias terapêuticas emergentes que estão sendo investigadas para superar os desafios impostos pela resistência bacteriana. À medida que a resistência a antibióticos continua a aumentar, a busca por novas abordagens terapêuticas se torna essencial para garantir a eficácia dos tratamentos antimicrobianos.

Uma das abordagens promissoras é a terapia combinada, que envolve a utilização de múltiplos antibióticos em combinação para atacar diferentes alvos bacterianos e evitar a emergência de resistência. Além disso, o desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos com mecanismos de ação únicos e inovadores é uma área de foco intensivo. Pesquisas estão sendo direcionadas para identificar compostos que tenham potencial para superar os mecanismos de resistência existentes.

Outra estratégia envolve a utilização de fagos, vírus que infectam bactérias, como alternativas terapêuticas. Os fagos podem ser selecionados para atacar bactérias específicas e podem ser usados para tratar infecções resistentes a antibióticos. Além disso, abordagens de edição genética, como CRISPR-Cas, estão sendo investigadas para modificar os genes de resistência bacteriana e restaurar a sensibilidade aos antibióticos.

A terapia baseada em anticorpos monoclonais também tem ganhado destaque. Os anticorpos podem ser projetados para se ligarem a alvos específicos nas bactérias, interferindo em suas funções vitais e facilitando sua eliminação pelo sistema imunológico. Essa abordagem oferece uma alternativa promissora, especialmente em casos de infecções multirresistentes.

Além disso, a revisão destaca a importância de estratégias que visam modular a resposta imunológica do hospedeiro, fortalecendo a capacidade do sistema imunológico de combater as infecções bacterianas. A imunoterapia, por exemplo, envolve o uso de agentes que estimulam a resposta imunológica para ajudar a eliminar as bactérias invasoras.

Em resumo, as estratégias terapêuticas emergentes estão trazendo novas perspectivas para o enfrentamento da resistência a antibióticos em bactérias gram-negativas. O desenvolvimento de abordagens inovadoras, combinadas com o uso prudente de antibióticos, é essencial para garantir que tenhamos armas eficazes para combater infecções bacterianas em um cenário de crescente resistência.

DESAFIOS E PERSPECTIVAS FUTURAS

A revisão detalhada dos mecanismos de resistência a antibióticos em bactérias gram-negativas ressalta uma série de desafios críticos que a comunidade científica e os profissionais de saúde enfrentam, bem como as perspectivas futuras que estão sendo exploradas para enfrentar esses desafios de forma eficaz.

Um dos principais desafios é a rápida evolução e disseminação dos mecanismos de resistência. A resistência bacteriana pode surgir e se espalhar em um ritmo alarmante, superando muitas vezes a capacidade de desenvolvimento de novos antibióticos. A crescente resistência a antibióticos de último recurso, como os carbapenêmicos, requer a busca por abordagens alternativas e inovadoras.

A resistência cruzada também é um desafio significativo. Muitos mecanismos de resistência conferem proteção contra múltiplas classes de antibióticos, limitando as opções terapêuticas disponíveis. Além disso, a disseminação horizontal de genes de resistência entre diferentes espécies bacterianas aumenta a complexidade do problema, dificultando a contenção da resistência.

A resistência a antibióticos não afeta apenas a eficácia do tratamento, mas também os custos de saúde. Infecções resistentes frequentemente requerem tratamentos mais longos e caros, internações hospitalares prolongadas e, em alguns casos, procedimentos cirúrgicos adicionais. Isso impõe uma carga significativa sobre os sistemas de saúde e os recursos financeiros.

Para enfrentar esses desafios, diversas perspectivas futuras estão sendo exploradas. A pesquisa está direcionada para o desenvolvimento de novos antibióticos, incluindo aqueles que visam alvos bacterianos inexplorados. A utilização de abordagens como a terapia combinada, fagos, edição genética e terapia baseada em anticorpos está ampliando o leque de possibilidades terapêuticas.

Além disso, a conscientização sobre o uso prudente de antibióticos e a implementação de programas de vigilância são essenciais para reduzir a seleção e disseminação de resistência. Estratégias de prevenção de infecções, melhor higiene hospitalar e educação dos pacientes também desempenham um papel crucial na contenção da resistência bacteriana.

Em resumo, os desafios representados pela resistência a antibióticos em bactérias gram-negativas são significativos, mas as perspectivas futuras são promissoras. A combinação de pesquisa inovadora, estratégias de prevenção e uso responsável de antibióticos é fundamental para enfrentar esse cenário complexo e garantir que tenhamos ferramentas eficazes para tratar infecções bacterianas no futuro.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nas considerações finais deste artigo que explora os mecanismos de resistência a antibióticos em bactérias gram-negativas e as novas abordagens terapêuticas para enfrentar esse desafio complexo, é evidente que a resistência antimicrobiana representa uma ameaça significativa à saúde global. A revisão detalhada dos mecanismos de resistência demonstrou a diversidade e a adaptabilidade desses microorganismos em sua busca por sobrevivência em um ambiente de pressão seletiva constante.

Ficou clara a importância de uma abordagem abrangente e multifacetada para lidar com essa situação. A busca por novos antibióticos e terapias alternativas, como terapia combinada, terapia baseada em fagos, edição genética e imunoterapia, mostra promessas na superação dos mecanismos de resistência e na restauração da eficácia dos tratamentos.

No entanto, também é crucial reconhecer que o desenvolvimento de novos antibióticos enfrenta desafios substanciais, incluindo custos, complexidade regulatória e a possibilidade de resistência emergente. Portanto, é fundamental implementar estratégias de prevenção para reduzir a disseminação da resistência, como o uso prudente de antibióticos, medidas de controle de infecções e educação tanto dos profissionais de saúde quanto do público em geral.

O conhecimento adquirido por meio desta revisão destaca a importância da colaboração interdisciplinar entre cientistas, profissionais de saúde, formuladores de políticas e a indústria farmacêutica. O enfrentamento eficaz da resistência a antibióticos exige uma abordagem global e coordenada, com ações que abranjam a pesquisa básica, o desenvolvimento clínico, a implementação de práticas de prevenção e o monitoramento contínuo.

Em resumo, este estudo demonstrou que os mecanismos de resistência a antibióticos em bactérias gram-negativas são complexos e em constante evolução. No entanto, a exploração de novas abordagens terapêuticas oferece esperança para enfrentar esse desafio. A abordagem integral, combinando desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos e estratégias de prevenção, é essencial para preservar a eficácia dos tratamentos antimicrobianos e proteger a saúde pública.

REFERÊNCIAS

Blair JMA, Webber MA, Baylay AJ, Ogbolu DO, Piddock LJV. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13(1):42-51.

Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2010;74(3):417-433.

Laxminarayan R, Duse A, Watal C, et al. Antibiotic resistance-the need for global solutions. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(12):1057-1098.

Bush K, Courvalin P, Dantas G, et al. Tackling antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol.* 2011;9(12):894-896.

Taconelli E, Carrara E, Savoldi A, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(3):318-327.

Livermore DM. Bacterial resistance: origins, epidemiology, and impact. *Clin Infect Dis.* 2003;36 Suppl 1:S11-S23.

Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P T.* 2015;40(4):277-283.

Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum β -lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18(4):657-686.

Nikaido H. Multidrug resistance in bacteria. *Annu Rev Biochem.* 2009;78:119-146.

Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(3):969-976.

Poole K. Efflux pumps as antimicrobial resistance mechanisms. *Ann Med.* 2007;39(3):162-176.

Blair JMA, Richmond GE, Piddock LJV. Multidrug efflux pumps in Gram-negative bacteria and their role in antibiotic resistance. *Future Microbiol.* 2014;9(10):1165-1177.

Piddock LJV. Multidrug-resistance efflux pumps - not just for resistance. *Nat Rev Microbiol.* 2006;4(8):629-636.

Livermore DM. Has the era of untreatable infections arrived? *J Antimicrob Chemother.* 2009;64 Suppl 1:i29-i36.

Bassetti M, Vena A, Croxatto A, Righi E, Guery B. How to manage *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs Context.* 2018;7:212527.

Taconelli E, Magrini N. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. World Health Organization. https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf. Published February 2017. Accessed August 18, 2023.

Fernandes P, Martens E. Antibiotics in late clinical development. *Biochem Pharmacol.* 2017;133:152-163.

Bush K, Bradford PA. β -lactams and β -lactamase inhibitors: an overview. Cold Spring Harb Perspect Med. 2016;6(8):a025247.

Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, Bonomo RA. Carbapenems: past, present, and future. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55(11):4943-4960.

Spellberg B, Blaser M, Guidos RJ, et al. Combating antimicrobial resistance: policy recommendations to save lives. Clin Infect Dis. 2011;52 Suppl 5:S397-S428.