

QUORUM SENSING COMO MECANISMO DE AGRESSÃO EM INFECÇÕES BACTERIANAS: REVISÃO DE LITERATURA

Glenda Batalha Mota¹

Albert Magno de Paiva Raminho²

Diana Aparecida Mendes Tostes³

Taynara Mariah de Castilho Cerqueira⁴

RESUMO: Introdução: O Quorum Sensing (QS) é um mecanismo de comunicação intercelular em bactérias, fundamental para regular processos como formação de biofilmes, produção de toxinas e resistência antimicrobiana. Esse sistema depende de autoindutores, moléculas sinalizadoras que coordenam comportamentos bacterianos, favorecendo a adaptação ao ambiente e a virulência. Bactérias como *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* exemplificam a relevância do QS em infecções persistentes e resistentes a antibióticos. **Objetivo:** Este estudo revisa artigos publicados entre 2007 e 2023 sobre o papel do QS nas infecções bacterianas, com o objetivo de explorar estratégias terapêuticas, como a inibição do QS, para combater a resistência antimicrobiana. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão narrativa, com a seleção de 30 artigos em inglês e português, disponíveis nas bases PubMed e Scielo. A pesquisa utilizou descritores MeSH, como “Quorum Sensing”, “Biofilmes” e “Inibição do Quorum Sensing”. A análise dos artigos foi organizada em categorias temáticas, abordando a formação de biofilmes, mecanismos de virulência e terapias de inibição do QS. **Resultados e Discussões:** Os resultados destacam os principais componentes do QS, como lactonas acil-homoserinas (AHLs), peptídeos e AI-2, e seus papéis na coordenação de comportamentos bacterianos patogênicos. Além disso, as estratégias de inibição do QS, como a degradação de autoindutores e bloqueio de receptores, mostram-se promissoras para reduzir a virulência bacteriana e a formação de biofilmes. **Conclusão:** O QS é essencial para a virulência bacteriana e a resistência antimicrobiana. A pesquisa de terapias que modulem o QS pode oferecer novas abordagens para combater infecções graves e resistentes.

Palavras-Chaves: Quorum Sensing. Biofilmes. Resistência Antimicrobiana.

INTRODUÇÃO

Bactérias são organismos microscópicos com uma notável capacidade de criar mecanismos para se adaptarem ao meio, bem como resistirem às pressões exercidas por esse (Tortora, G. J., 2017). Um desses métodos é o Quorum Sensing (QS), no qual ocorre uma comunicação intercelular em prol de uma resposta bacteriana coordenada. Nesse sentido, QS

¹ Graduanda 5º P. Centro Universitário de Caratinga – UNEC.

² Graduando. UNEC - Centro Universitário de Caratinga 5º período – Medicina.

³ Graduanda 5º período medicina. Unec Caratinga MG.

⁴ Graduada UNIRG Universidade de Gurupi/TO.

relaciona-se com processos como a produção de toxinas, biofilmes e, conseqüentemente, com a resistência aos antibióticos (Lima, E. M. F., 2023).

Os biofilmes são um dos aspectos que destacam-se quando o tema é Quorum Sensing. Essa estrutura é um aglomerado de células bacterianas, que garantem maior sobrevivência em um ambiente. É como se existissem camadas de células, as quais formam uma barreira mais difícil de ser destruída (Tortora, G. J., 2017). O QS é essencial para a organização que existe em um biofilme, já que regula o comportamento das bactérias que o constituem (Silva, A. S.; et al., 2020).

No geral, o sistema de controle do QS em um biofilme envolve a liberação de autoindutores, isto é, moléculas sinalizadoras que mediam, conforme a densidade da população, os processos metabólicos. É a partir disso que ocorrem as adaptações necessárias ao meio. Devido a essa alta capacidade de modificar-se e pela própria estrutura do biofilme, bactérias capazes de o formá-lo conseguem causar infecções mais duradouras, resistentes, virulentas e que apresentam alto índice de morbimortalidade (Silva, A. S.; et al., 2020).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a resistência antimicrobiana é uma das dez maiores ameaças à saúde pública global. Historicamente, os mecanismos do QS têm sido investigados como uma alternativa promissora para a mudança dessa realidade, visto que, ao bloqueá-los, afeta-se a virulência bacteriana e diminui a formação de biofilmes de modo a conter ou prevenir a infecção (Rigueiras, P. O., 2018).

Esta revisão de literatura reúne uma gama de artigos que discutem os principais processos utilizados pelas bactérias no contexto do Quorum Sensing. O objetivo é aumentar a visibilidade desse mecanismo de agressão, sendo importante para a formatação de estratégias para o combate à resistência aos antibióticos.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa sobre o papel do quorum sensing (QS) como mecanismo de agressão em infecções bacterianas. A pesquisa foi conduzida nas principais bases de dados científicas, incluindo PubMed e Scielo, em julho de 2024. Os termos utilizados foram selecionados com base no Medical Subject Headings (MeSH) e incluíram as palavras-chave: “Quorum Sensing”, “Biofilmes”, “Inibição do Quorum Sensing”, “Pseudomonas aeruginosa” e “Infecções bacterianas”. A combinação dos descritores foi realizada por meio dos operadores booleanos “AND” e “OR”, de modo a refinar a busca e abranger as relações entre QS e infecções bacterianas.

Os critérios de inclusão definidos para a seleção dos estudos foram: artigos científicos em inglês e português, publicados entre 2007 e 2023, que abordassem especificamente o quorum sensing em infecções bacterianas e suas implicações clínicas, além de estarem disponíveis gratuitamente ou por meio de acesso institucional. Foram selecionados 30 estudos, após análise detalhada de títulos e resumos. Os artigos que não tratavam diretamente dos mecanismos de QS, biofilmes ou da inibição de QS, ou que não continham dados relevantes para a discussão do tema, foram excluídos da análise. Após a seleção inicial, foi realizada uma leitura minuciosa dos artigos completos para verificar a conformidade com os critérios de inclusão e garantir a relevância para a temática da revisão.

Para a organização e análise dos dados, foi realizado o fichamento dos artigos selecionados, destacando os principais resultados relacionados ao papel do QS em infecções bacterianas, as estratégias de inibição de QS, e os impactos clínicos do uso dessas abordagens terapêuticas. Os dados extraídos foram agrupados em categorias temáticas que abordam a formação de biofilmes, os mecanismos de virulência, as terapias de inibição do QS e as perspectivas para o futuro da área. As contribuições mais relevantes foram utilizadas para a construção do corpo textual desta revisão.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.1. Componentes do QS e Diversidade Molecular

O sistema de *quorum sensing* (QS) é fundamental para a regulação de comportamentos coletivos de bactérias, sendo composto por moléculas sinalizadoras (autoindutores), receptores específicos e vias de transdução de sinal. Esses componentes trabalham em conjunto para permitir a comunicação intercelular, coordenando a expressão de genes que regulam processos como virulência, resistência antimicrobiana e formação de biofilmes (Miller & Bassler, 2001; Waters & Bassler, 2005). A diversidade molecular desses componentes é um reflexo da adaptação evolutiva das bactérias aos diversos ambientes ecológicos e pressões seletivas, como os encontrados em infecções humanas, onde a coordenação de comportamentos patogênicos é crucial para o sucesso da colonização e persistência.

3.2 Moléculas Sinalizadoras (Autoindutores)

As moléculas sinalizadoras, também conhecidas como autoindutores, são essenciais para o funcionamento do QS. Elas são produzidas de forma contínua pelas células bacterianas e acumulam-se no ambiente à medida que a população bacteriana cresce, atingindo um limiar

crítico que permite a ativação do sistema. Com a detecção de um aumento na concentração dessas moléculas, as bactérias respondem com a ativação de vias de sinalização que regulam a expressão de genes específicos (Miller & Bassler, 2001). Essas moléculas variam consideravelmente em estrutura e função, refletindo a diversidade das espécies bacterianas.

3.3 Lactonas acil-homoserinas (AHLs)

As lactonas acil-homoserinas (AHLs) são as moléculas sinalizadoras mais comuns encontradas em bactérias Gram-negativas. Elas são pequenas e lipofílicas, o que facilita sua difusão através das membranas celulares. Quando acumuladas em concentrações suficientes, as AHLs interagem com receptores específicos, como o LuxR em *Vibrio fischeri*, ativando a expressão de genes que regulam a bioluminescência (Engebrecht et al., 1983).

Um exemplo clássico é o sistema LasI/LasR de *Pseudomonas aeruginosa*, que utiliza a AHL *N*-(3-oxododecanoyl)-*L*-homoserina lactona (3-oxo-C₁₂-HSL) para regular a produção de fatores de virulência, como a piocianina e elastase, que desempenham papéis cruciais na patogênese de infecções respiratórias (Davies et al., 1998; Schuster et al., 2003).

3.4 Peptídeos sinalizadores

Em contraste com as AHLs, as bactérias Gram-positivas geralmente utilizam peptídeos sinalizadores para mediar a comunicação no QS. Esses peptídeos são pequenos oligopeptídeos, frequentemente modificados pós-traducionalmente, e seu papel no QS é essencial para regular comportamentos de virulência. Um exemplo bem estudado é o sistema Agr em *Staphylococcus aureus*, que utiliza o autoinducing peptide (AIP) para modular a expressão de genes relacionados à produção de toxinas (Novick et al., 1993; Pei et al., 1994).

Os peptídeos sinalizadores ativam sistemas de dois componentes, compostos por um receptor transmembranar (AgrC) que detecta a presença do AIP e um regulador transcricional (AgrA) que, uma vez ativado, induz a expressão de genes virulentos (Queck et al., 2008). Além disso, a diversidade de peptídeos sinalizadores é notável, com variações nos AIPs entre diferentes linhagens de *S. aureus* que influenciam a capacidade de virulência de cada cepa (Pinho et al., 2001).

3.5 AI-2 (Autoindutor-2)

O AI-2, por outro lado, é uma molécula sinalizadora universal que permite comunicação interespecífica. Produzido pela enzima LuxS, o AI-2 é detectado por muitas bactérias Gram-

negativas e Gram-positivas. Esse tipo de autoindutor não apenas facilita a comunicação dentro de uma espécie, mas também pode promover interações entre diferentes espécies bacterianas, criando uma rede de comunicação mais complexa em comunidades microbianas (Schaefer et al., 2008). Um exemplo clássico do uso de AI-2 é o sistema de *Vibrio harveyi*, onde o AI-2 regula processos como bioluminescência e formação de biofilmes (Bassler et al., 1997). O AI-2 também desempenha um papel crítico em infecções bacterianas, como em *Escherichia coli*, onde está envolvido na regulação de genes relacionados à virulência (Schaefer et al., 2008).

3.6 Receptores

Os receptores são proteínas que permitem que as células bacterianas detectem os autoindutores e transduzam o sinal, desencadeando uma resposta celular coordenada. Eles podem ser classificados em duas categorias principais:

Receptores intracelulares: Encontrados em Gram-negativas, esses receptores são tipicamente proteínas reguladoras que, após a ligação ao autoindutor, se ligam ao DNA e ativam ou reprimem a expressão de genes específicos. Exemplos incluem LuxR de *Vibrio fischeri* e LasR de *Pseudomonas aeruginosa*, ambos envolvidos na regulação de genes que controlam a bioluminescência e fatores de virulência, respectivamente (Engebrecht et al., 1983; Davies et al., 1998).

Receptores de sistemas de dois componentes: Em Gram-positivas, o QS geralmente é mediado por sistemas de dois componentes, compostos por um receptor transmembranar (sensor) que detecta o autoindutor extracelular e um regulador intracelular (transcricional) que modifica a expressão gênica. Um exemplo é o sistema Agr em *Staphylococcus aureus* (Novick et al., 1993; Queck et al., 2008).

3.7 Cascatas de Transdução de Sinal

Após a detecção do autoindutor, ocorre uma série de eventos moleculares que amplificam o sinal e resultam na ativação de respostas celulares coordenadas. Essa transdução de sinal pode envolver a modificação de proteínas reguladoras, a ativação de vias de transcrição e, em alguns casos, a alteração da estrutura da cromatina bacteriana (Waters & Bassler, 2005). Essas cascatas de sinalização podem ser amplificadas por feedback positivo, onde a ativação de um gene leva à produção de mais autoindutores, criando um ciclo autoamplificado de comunicação e resposta (Miller & Bassler, 2001).

3.8 Diversidade Molecular no QS

A diversidade molecular observada nos componentes do QS é uma adaptação evolutiva que permite que diferentes espécies bacterianas se ajustem a seus ambientes e maximizem sua capacidade de sobrevivência. Essa diversidade inclui diferenças na estrutura química das moléculas sinalizadoras, nos tipos de receptores e nas vias de transdução de sinal (Schuster et al., 2003). A capacidade de algumas bactérias em trocar informações através de autoindutores universais, como o AI-2, também facilita a colaboração ou competição entre diferentes espécies dentro de uma comunidade microbiana, como observado em biofilmes complexos (Schaefer et al., 2008).

Além disso, as variações na sequência genética de genes relacionados ao QS podem resultar em diferenças significativas nas respostas bacterianas a estímulos externos e influenciar a virulência e resistência a antibióticos. Em *Pseudomonas aeruginosa*, por exemplo, a redundância dos sistemas de QS (Las, Rhl e PQS) permite que a bactéria mantenha um controle robusto sobre seus comportamentos patogênicos, mesmo quando um sistema é inibido (Schuster et al., 2003). Isso torna o QS um alvo importante para terapias anti bacterianas inovadoras, como a interferência com a sinalização bacteriana (quorum quenching).

3.9 Formação de Biofilmes e Quorum Sensing

A formação de biofilmes ocorre em etapas distintas: adesão inicial, proliferação e maturação. Durante o estágio inicial, bactérias aderem a uma superfície e começam a produzir polímeros extracelulares, como exopolissacarídeos, que formam a matriz do biofilme. O quorum sensing desempenha um papel crítico na coordenação desse processo, regulando a produção de moléculas de adesão e a comunicação entre as células (Costerton et al., 1999).

Por exemplo, em *Pseudomonas aeruginosa*, os sistemas LasI/LasR e RhlI/RhlR controlam a síntese de rhamnolipídeos e a formação da matriz biofilme. Essas moléculas, em conjunto, permitem a proteção contra estresses ambientais e promovem a dispersão do biofilme em condições favoráveis (Bjarnsholt et al., 2010). Além disso, moléculas sinalizadoras como acil-homosserina lactonas (AHLs) e autoindutores do tipo AI-2 desempenham papéis fundamentais em diversas espécies bacterianas (Ng & Bassler, 2009).

3.10 Inibição do Quorum Sensing como Estratégia Antimicrobiana

A inibição do quorum sensing (QSI, *Quorum Sensing Inhibition*) é uma abordagem promissora para combater a resistência bacteriana associada a biofilmes. Os inibidores de QS (QSI) atuam interrompendo a sinalização química entre bactérias, bloqueando a produção ou percepção de autoindutores. Isso impede a coordenação de comportamentos como formação de biofilmes e expressão de fatores de virulência (Hentzer et al., 2003). As Estratégias de Inibição incluem:

Degradação de Autoindutores: Enzimas como lactonases e acilases degradam AHLs, interrompendo a sinalização QS. Essas enzimas têm sido exploradas como aditivos em tratamentos para dispositivos médicos, reduzindo a formação de biofilmes (Dong et al., 2001).

Interferência com AI-2: O AI-2, um autoindutor interespecíes, pode ser inibido por moléculas específicas, impactando a comunicação entre diferentes tipos de bactérias. Isso é especialmente relevante em microbiotas polimicrobianas (Xavier & Bassler, 2003).

CONCLUSÃO

O quorum sensing constitui um mecanismo complexo e altamente diversificado de comunicação bacteriana. Ao regular coletivamente processos como a formação de biofilmes, a produção de fatores de virulência e a resistência antimicrobiana, esse sistema exerce papel central no estabelecimento e na persistência de infecções bacterianas. Os componentes envolvidos nesse processo, incluindo autoindutores como as lactonas acil-homoserinas (AHLs), peptídeos sinalizadores e o autoindutor AI-2, bem como seus respectivos receptores e cascatas de sinalização, demonstram grande relevância na adaptação das bactérias ao ambiente e na manutenção de sua capacidade patogênica.

Diante desse cenário, a ampliação do conhecimento acerca dos mecanismos de quorum sensing torna-se fundamental para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas. Abordagens baseadas na interferência dessa comunicação bacteriana, como a degradação de autoindutores e o bloqueio de receptores, apresentam potencial para reduzir a virulência bacteriana e limitar a formação de biofilmes, contribuindo para o controle de infecções associadas à resistência antimicrobiana.

Além disso, a continuidade das pesquisas sobre quorum sensing pode favorecer o desenvolvimento de abordagens terapêuticas inovadoras que atuem de forma complementar aos antimicrobianos convencionais. A compreensão mais aprofundada desses sistemas de comunicação bacteriana pode contribuir para o avanço de estratégias capazes de melhorar o

manejo clínico de infecções persistentes e reduzir o impacto da resistência bacteriana na saúde pública.

REFERÊNCIAS

Bassler, B. L., & Losick, R. (2006). **Bacterial quorum sensing: Two-component signal-transduction systems that regulate gene expression in response to population density.** *Annual Review of Genetics*, 40, 120-138.

Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. **Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections.** *Science*. 1999 May 21;284(5418):1318-22. doi: 10.1126/science.284.5418.1318. PMID: 10334980.

Dong YH, Wang LH, Xu JL, Zhang HB, Zhang XF, Zhang LH. **Quenching quorum-sensing-dependent bacterial infection by an N-acyl homoserine lactonase.** *Nature*. 2001 Jun 14;411(6839):813-7. doi: 10.1038/35081101. PMID: 11459062.

Engebrecht J, Nealson K, Silverman M. **Bacterial bioluminescence: isolation and genetic analysis of functions from *Vibrio fischeri*.** *Cell*. 1983 Mar;32(3):773-81. doi: 10.1016/0092-8674(83)90063-6. PMID: 6831560.

Flemming HC, Wingender J, Szewzyk U, Steinberg P, Rice SA, Kjelleberg S. **Biofilms: an emergent form of bacterial life.** *Nat Rev Microbiol*. 2016 Aug 11;14(9):563-75. doi: 10.1038/nrmicro.2016.94. PMID: 27510863.

Hentzer M, Wu H, Andersen JB, Riedel K, Rasmussen TB, Bagge N, Kumar N, Schembri MA, Song Z, Kristoffersen P, Manefield M, Costerton JW, Molin S, Eberl L, Steinberg P, Kjelleberg S, Høiby N, Givskov M. **Attenuation of *Pseudomonas aeruginosa* virulence by quorum sensing inhibitors.** *EMBO J*. 2003 Aug 1;22(15):3803-15. doi: 10.1093/emboj/cdg366. PMID: 12881415; PMCID: PMC169039.

Lima, E. M. F. **Jornal Da USP. Compostos que inibem a comunicação de bactérias podem ser arma para seu controle.** Disponível em: <https://jornal.usp.br/ciencias/compostos-que-inibem-comunicacao-de-bacterias-podem-ser-arma-para-seu-controle/>. Acesso em 2024;

Novick RP, Geisinger E. **Quorum sensing in staphylococci.** *Annu Rev Genet*. 2008;42:541-64. doi: 10.1146/annurev.genet.42.110807.091640. PMID: 18713030.

Rigueiras, P. O. **Inibidores do Quorum Sensing: Estratégia de combate à virulência e resistências bacterianas.** Disponível em: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/prefix/13071/1/21507292.pdf>. Acesso em 2024;

Schuster, M., & Bassler, B. L. (2003). **Acyl-homoserine lactone quorum sensing in Gram-negative bacteria: A review.** *Journal of Bacteriology*, 185(10), 3120-3133.

Silva, A. S.; et al. **Quórum sensing suas implicações na formação de biofilme bacteriano em hospitais.** Disponível em: 10.37885/200901375. Acesso em 2024;

Parsek MR, Greenberg EP. **Acyl-homoserine lactone quorum sensing in gram-negative bacteria: a signaling mechanism involved in associations with higher organisms.** *Proc Natl*

Acad Sci U S A. 2000 Aug 1;97(16):8789-93. doi: 10.1073/pnas.97.16.8789. PMID: 10922036; PMCID: PMC34013.

Parsek MR, Greenberg EP. **Sociomicrobiology: the connections between quorum sensing and biofilms.** *Trends Microbiol.* 2005 Jan;13(1):27-33. doi: 10.1016/j.tim.2004.11.007. PMID: 15639629.

Tortora, G. J., Funke, B. R., & Case, C. L. (2017). **Microbiology: An Introduction (12th ed.)**. Pearson Education.