

RESISTÊNCIA BACTERIANA AOS ANTIBIÓTICOS

BACTERIAL RESISTANCE TO ANTIBIOTICS

Recebido: 11/06/2021 | Aceito: 28/05/2022 | Publicado: 01/07/2022

Jefferson de Freitas Souza

 <https://orcid.org/0000-0002-3262-6943>

 <http://lattes.cnpq.br/7381550155821254>

Faculdade de Ciências e Educação Sena Aires, GO, Brasil
E-mail: jeffersonfd.df@gmail.com

Flavia Rodrigues Dias

 <https://orcid.org/0000-0003-3525-1179>

 <http://lattes.cnpq.br/0659418903776012>

Faculdade de Ciências e Educação Sena Aires, GO, Brasil
E-mail: flaviadias.rd@gmail.com

Haline Gerica de Oliveira Alvim

 <https://orcid.org/0000-0002-1682-5512>

 <http://lattes.cnpq.br/6733311247207705>

Universidade de Brasília, UnB, Brasil
E-mail: halinegerica@senaaires.com.br

Resumo

A resistência bacteriana mostra a capacidade das bactérias resistirem à ação dos antibióticos, quando determinada patologia é tratada com qualquer antibiótico ou o antibiótico incorreto, acontece uma formação de bactérias fortes, outros meios de formação de bactérias é o tratamento incompleto. Outro ponto é resistência bacteriana a antibióticos são bactérias sobreviver mesmo quando são utilizados antibióticos certos. As bactérias podem adquirir o gene que combatem os antibióticos, há possibilidade de surgimento de mutações das bactérias. Os antibióticos são antibacterianos, dividido em: bactericidas e bacteriostático. Os antibióticos podem ser definidos como compostos naturais ou sintéticos. Local de atuação dos antibióticos: Parede celular: B- LACTAMICOS, que são penicilinas cefalosporico, os B-lactaminos são associados a outros compostos, como por exemplo, ácido clavulânico. GLICOPEPTIDES, que são as vancomicinas, que matam as bactérias gram +, eles agem se ligando aos aminoácidos. Síntese Proteica, antibióticos macrolídeo tetraciclina. Síntese de Ácidos Nucleicos, (DNA e RNA) antibióticos, metronidazol, quinolona, rifamicina, sulfonamida, trimetropin.

Palavras-chave: Resistência. Bacteriana. Antibióticos

Abstract

Bacterial resistance shows the ability of bacteria to resist the action of antibiotics, when a certain pathology is treated with any antibiotic or the incorrect antibiotic, a formation

of strong bacteria occurs, other means of bacteria formation is the incomplete treatment. Another point is bacterial resistance to antibiotics are bacteria that survive even when certain antibiotics are used. Bacteria can acquire the gene that fights antibiotics, there is a possibility of mutations in the bacteria. Antibiotics - are antibacterial, divided into: bactericidal and bacteriostatic. Antibiotics can be defined as natural or synthetic compounds. Place of action of antibiotics: Cell wall- B-LACTAMICS, which are penicillins, cephalosporic, B lactamines are associated with other compounds, such as clavulanic acid. Cell wall- GLYCOPEPTIDES, which are vancomycin, which kill gram + bacteria, they act by binding to amino acids. Protein synthesis - macrolide antibiotics, tetracycline, synthesis of nucleic acids (DNA and RNA), antibiotics, metronidazole, quinolone, rifamycin, sulfonamide, trimetoprim.

Keywords: Resistance. Bacterial. Antibiotics

Introdução

Os antibióticos revolucionaram o tratamento de doenças infecciosas causadas por bactérias e reduziram as taxas de morbidade e mortalidade associadas a infecções bacterianas, os antibióticos são compostos naturais ou sintéticos podendo ser classificados como bactericidas ou bacteriostáticos^{1,4}.

Eles atuam inibindo o crescimento ou causando a morte de fungos ou bactérias, cada tipo de antibiótico tem seu mecanismo de ação e podem ser classificados de acordo com a sua estrutura e seu modo de ação¹⁰, devem ter atividade efetiva e seletiva, serem mais bactericidas do que bacteriostáticas, assim sua ação terá que ser capaz de matar ou lesionar definitivamente as bactérias⁸.

Com a introdução de fármacos eficientes houve melhoras significativas no tratamento médico das doenças infecciosas ocasionando em uma considerável redução das taxas de morbidade e mortalidade¹, mas com o uso indiscriminado desses medicamentos levaram ao aparecimento de micro-organismos resistentes que se acumulam e se disseminam⁴, sofrendo mutação, podendo trocar material genético entre linhagens de mesma espécie ou de espécies diferentes¹. Essa resistência é adquirida por mutações ou seleção, com transmissão do caráter vertical as células filhas. Para que a mutação seja bem sucedida a mutação não pode ser letal e nem pode alterar significativamente a virulência, e para que o caráter seja propagado o mutante original deve ser transmitido diretamente¹⁰.

Para que um fármaco seja eficaz ele deve atingir o alvo e de ligar a ele para interferir sua função¹⁰, os principais mecanismos de resistência bacteriana aos antibióticos são: a modificação ou destruição enzimática do antibiótico, prevenção da acumulação intracelular do antibiótico através da redução da permeabilidade celular ao antibiótico, da existência de bombas de efluxo dos antibióticos das células bacterianas, as alterações nas moléculas alvo dos antibióticos¹².

Materiais e métodos

O trabalho executado através de uma revisão literária de abordagem qualitativa, em periódicos de língua Portuguesa por meio da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e da Biblioteca Nacional de Medicina (PubMed), Biblioteca Científica Eletrônica Virtual (SciELO) cujos descritores utilizados foram: resistência

bacteriana a antibióticos.

Foram selecionados artigos de acordo com o título, sempre visando os artigos que atendessem aos critérios de inclusão após a leitura dos abstracts e resumos.

Revisão de literatura

Antibióticos

Antibióticos são fármacos utilizados para o tratamento de doenças infecciosas, que se destacam uns dos outros por suas propriedades químicas, físicas e farmacológicas¹.

O termo antibiótico tem sido definido de forma variada ao longo do tempo. O primeiro termo proposto por Vuillemin (1861 – 1932) em 1889, era antibiose que definia o antagonista dos seres vivos. Meio século após a definição de Vuillemin, Waksman (1888 – 1973) um bioquímico ucraniano deu uma redefinição considerada necessária como: substância produzida por micro-organismos (bactérias, fungos, actinomicetos), antagonista ao desenvolvimento ou à vida de outros micro-organismos em altas diluições no meio bioquímico do nosso corpo⁸.

Antibióticos são substâncias sintéticas ou naturais que possuem capacidade de inibir o crescimento ou ainda causar a morte de fungos e bactérias. Ressaltando que essas substâncias devem incluir atividade antimicrobiana efetiva e seletiva, serem especialmente mais bactericidas do que bacteriostáticas, assim sua ação terá que ser capaz de matar ou lesionar definitivamente as bactérias. A sua eficácia não deve ser reduzida pelos fluidos orgânicos, exsudados, proteínas plasmáticas e enzimas, e não deverão possibilitar que as bactérias se tornem resistentes a sua eficácia antimicrobiana. Devem apresentar as etapas de absorção, distribuição e excreção para que os níveis bactericidas no organismo (sangue, tecidos e fluidos) sejam obtidos rapidamente e mantidos por períodos prolongados. A sua excreção urinária, em concentração bactericida, não deve atuar negativamente sobre o parênquima renal como resultados dessa eliminação⁸.

Em 1928 a penicilina foi descoberta pelo médico microbiologista Alexander Fleming (1881-1955), que estudou e desenvolveu por anos compostos capazes de inibir ou matar bactérias⁹.

A penicilina foi descoberta a partir de experimentos em bactérias do tipo *Staphylococcus*, sua descoberta contou com uma série de fatores que Fleming descreveu como “*encontra-se o que não está procurando*”, pois, sua descoberta ocorreu por serendipidade. Ao retornar de uma viagem Alexander Fleming observou que esquecera placas dessa bactéria em cima da bancada, nas quais foram um mofo que apresentavam um halo verde-amarelo de cores bem distintas em volta do mofo. Após analisar as placas Fleming concluiu que aquilo era uma substância produzida pelo fungo capaz de impedir o desenvolvimento da bactéria e identificado como sendo do gênero *Penicillium*⁸.

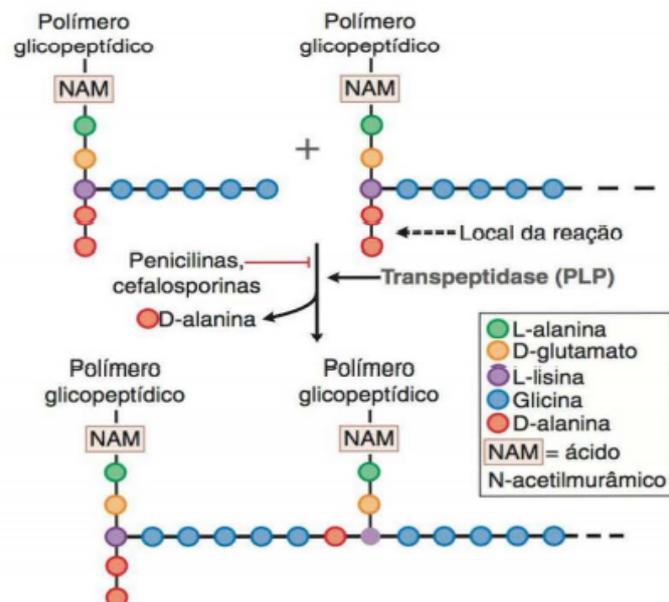
Os antibióticos atuam impedindo o crescimento ou matando as bactérias cada tipo de antibiótico tem um mecanismo de ação, podendo agir inibindo a síntese de proteínas das bactérias e podem ser classificados segundo sua estrutura e modo de ação¹⁰.

Antibióticos β -lactâmicos

Os antibióticos β -lactâmicos compartilham de mecanismos e estruturas comuns sendo elas a inibição da síntese da parede celular bacteriana formada que é formada por peptidoglicano⁷

Na figura 1 mostra a ação dos antibióticos β -lactâmicos contra *Staphylococcus aureus*. A parede celular da bactéria consiste em polímeros glicopeptídicos unidos por ligações entre as cadeias laterais dos aminoácidos. A ligação cruzada é catalisada por uma transpeptidase, a enzima que as penicilinas e as cefalosporinas inibem. NAM, ácido N-acetilmurâmico; NAG, N-acetilglicosamina¹⁸.

Figura 1: Ação dos antibióticos β -lactâmicos contra *Staphylococcus aureus*.



Fonte: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC.,2012.

O maior número de antibióticos β -lactâmicos em uso pertence classe das cefalosporinas são divididas em cefalosporinas de primeira,segunda, terceira e quarta gerações¹. Os agentes de primeira geração são ativos contra microrganismos Gram-positivos e possuem atividade modesta contra os Gram-negativos, os de segunda geração possuem uma atividade um pouco melhorada contra os Gram-negativos incluindo alguns agentes com atividades antianaeróbica, os de terceira geração têm atividade contra Gram-positivos e uma grande atividade contra Enterobacterias, a quarta geração apresenta um espectro parecido com o da terceira, porém possuindo uma hidrólise com maior estabilidade⁷.

A resistência bacteriana aos β -lactâmicos continua aumentando em velocidade preocupante⁷, o principal mecanismo de resistência bacteriana aos β -lactâmicos se dá por conta da produção de enzimas que apresentam grupos nucleofílicos capazes de promover a abertura do anel β -lactâmico¹.

A maioria das bactérias possuem as proteínas ligadoras de penicilina PBP,os antibióticos são incapazes de inibir todas as bactérias, podendo assim existir mecanismos atuantes na resistência bacteriana aos β -lactâmicos. O microrganismo é

resistente ao fármaco devido as diferenças estruturais de cadaBPB, podendo ser também que ocorra que uma cepa sensível a esse fármaco obtenha uma BPB de alto peso molecular com uma baixa afinidade ao antibiótico⁷.

Antibióticos sintéticos

Os antibióticos sintéticos são substâncias sintetizadas em laboratórios ou de origem vegetal que apresentam baixa toxicidade para as células normais do hospedeiro e alta toxicidade para o agente agressor. Alguns exemplos desses antibióticos são: sulfonamidas, quinolonas, fluoroquinolonas e linezolida¹¹.

Antibióticos sintéticos são capazes de inibir o crescimento ou causar morte de fungos O uso de antibióticos inibi a proliferação das doenças causadas por bactérias, porem o uso descontrolado desses medicamentos gera resistência bacteriana. Quando acontece resistência bacteriana diminui a imunidade e abaixa a eficácia dos outros medicamentos sobre terminada doença/infecção. Quando acontece a resistência bacteriana e necessário testar novos antibióticos para combateras infecções, é preciso realizar exames para descobrir o fármacos potente nocombate da infecção, seguindo sempre orientação do profissional¹¹.

Sulfonamidas e trimetoprim.

Os primeiros agentes eficazes utilizados na cura deinfecção bacteriana foram as sulfonamidas⁷. O sulfanetazol é normalmente associada com a trimetoprima, juntas elas formam o cotrimoxazol. A ação dessas drogas é sinérgica, pois atuam na síntese do ácido tetra-hidrofólico em passos diferentes. A associação entre as sulfas e trimetoprima, tem efeitos vantajosos do que se utilizados sozinhos. Podem ser utilizados no tratamento de infecções respiratórias, gastrointestinais e urinárias, sinusite, otite média, prostatite, orquite e epididimite¹⁹.

Na figura 2, temos uma placa de Petri semeada com bactérias. O círculo da esquerda contém o antibiótico amoxicilina e ácido clavulânico. O círculo da direita contém o antibiótico aztreonam. Os círculos tracejados mostram áreas claras circundado cada disco e ilustram a inibição do crescimento bacteriano poração do sinergismo⁶.

Figura 2. Exemplo de sinergia entre antibióticos diferentes.



Fonte: Tortora GJ, et al., 2012.

As sulfonamidas possuem uma extensa faixa de atuação antimicrobiana contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas⁷. Cada fármaco age bloqueando uma fase

do metabolismo do ácido fólico. O sulfametoxazol bloqueia a enzima diidropteroato sintetase, o trimetoprim inibe a di-hidrofolato redutase. Essas enzimas agem na via de biossíntese do N5, N10-metileno-tetra-hidrofolato, mas nos últimos anos tornou-se comum o surgimento de cepas resistentes e os microrganismos que podem ser resistentes a esse fármaco incluem *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus ducreyi*, *Nocardia*, *Actinomyces*, *Calymmatobacterium granulomatis* e *Chlamydia trachomatis*, e isso tem sido preocupante fazendo com que esse fármaco caia cada vez menos utilizado⁷.

As bactérias resistentes as sulfonamidas originam-se por mutação, seleção randômica ou por transferência da resistência através de plasmídeos, essa resistência é uma consequência de uma constituição enzimática alterada da célula bacteriana, essa alteração pode se caracterizar por uma menor afinidade da enzima que utiliza PABA, pela diminuição da permeabilidade bacteriana ou do efluxo ativo do fármaco, pela via alternativa metabólica responsável pela síntese de um metabolito essencial ou pelo aumento de metabolito essencial ou de antagonista do fármaco⁷.

Na figura a seguir é falado sobre as sulfonamidas, e meia-vida sérica, onde são compostas por três classes onde a 1^o é classe que são das absorvidas e excretadas rapidamente, a 2^o são das pouca absorvidas e ativas no lúmen intestinal e a 3^o são das aplicadas topicamente e de ação prolongada.

Tabela 1. Classes das sulfonamidas e seu tempo de meia vida sérico

Classe	Sulfonamida	Meia-vida sérica, horas
Absorção e excreção rápidas	Sulfisoxazol	5-6
	Sulfametoxazol	11
	Sulfadiazina	10
Pouco absorvidas – ativas na luz intestinal	sulfassalazina	-
Uso tópico	Sulfacetamida	-
	Sulfadiazina de prata	-
Ação longa	Sulfadoxina	100-230

Fonte: William A., et al., 2005.

Quinolonas e fluoroquinolonas

As quinolonas e fluoroquinolonas são utilizadas no tratamento de infecções do trato urinário²³, também podendo ser utilizada em tratamentos de infecções causadas por micro-organismos resistentes a agentes antibacterianos atuais¹².

Os micro-organismos se adaptam rápido a esses fármacos podendo se tornar resistente de forma mais rápida, sabendo disso outros análogos com propriedades semelhantes ao ácido nalidíxico tem sido feito. A enoxacina, desenvolvida em 1980, é um fármaco que apresenta elevado espectro de atividade frente a bactérias Gram-positivo e Gram-negativo. É eficaz contra as *Pseudomonas aeruginosa* que é uma bactéria muito resistente a antibióticos¹². O alvo de ação das quinolonas consiste na DNA girase e na topoisomerase IV bacterianas, na maioria das bactérias Gram-positivas (como *S. aureus*) a topoisomerase IV é a principal atividade inibida pelas quinolonas, em contra partida para as bactérias Gram-negativas (com *E. coli*) o principal alvo da quinolona é a DNA girase⁷.

Na tabela 2 trata sobre a geração das fluoroquinonas e suas respectivas indicações, onde as de primeira geração são indicadas para infecção no trato urinário, as de segunda são indicadas para infecção no trato urinário, infecção respiratória, as de terceira geração é indicada para pneumonia e bronquite crônica e as de quarta geração são indicadas para todas as indicações citadas³.

Tabela 2. Mostra as principais calasses das fluoroquinolonas, com suas respectivas gerações e indicações clínicas

GERAÇÃO	FLUOROQUINOLONA	INDICAÇÃO
Primeira	Ácido Nalidixíco/ Ácido Oxolínico/ Cinoxacina	Infecções no trato urinário.
Segunda	Norfloxacin/ Enoxacin /Ciprofloxacina /Lomefloxacina/Ofloxacina/Fleroxacin /Perfloxacina/Rufloxacina	Infecções no trato urinário, respiratórias, infecções gastro entre outras.
Terceira	Levofloxacina /Eparfloxacina /Grepafloxacina	Pneumonia e bronquite crônica.
Quarta	Trovafloxacina Clinafloxacina Gatifloxacina Moxifloxacina	Todas as indicações citadas.

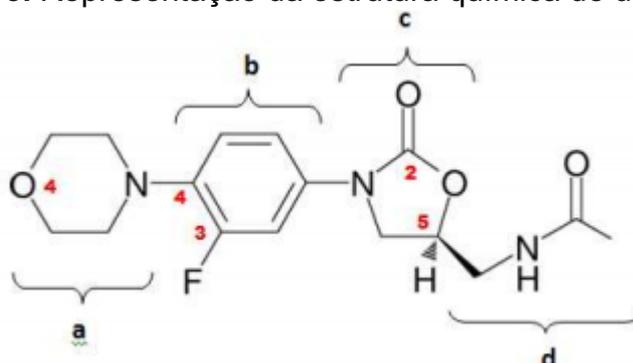
Fonte: Silva Souza, K.L., et al., 2000.

Linezolida

A linezolida é um agente bacteriostático que apresenta um espectro de atividade contra as bactérias que resistentes a outros tipos antibióticos que agem inibindo a síntese de proteica¹², como outras drogas que inibem a síntese de proteína, as oxazolidinona agem especificamente nos ribossomos das bactérias⁶

A figura 3 trata-se de uma ilustração da representação química da Linezolida, onde os números em vermelho indicam onde se deve começar a contagem para a nomenclatura¹⁷.

Figura 3. Representação da estrutura química de uma Linezolida



Fonte: OLIVEIRA, LJDG et al. 2018.

A linezolida age contras microrganismos Gram-positivos, tem pouca eficácia

contra bactérias Gram-negativas aeróbicas ou anaeróbicas. É uma agente bacteriostática contra enterococos e estafilococos, bactericidas contra estreptococos, a linezolida é eficiente contra cepas resistentes a múltiplos agentes, incluindo cepas de *S. pneumoniae* que é resistente a penicilina, cepas de estafilococos resistentes a penicilina entre outros⁷, mas seus efeitos adversos severos como mielossupressão e neuropatia ótica e periférica, comprometeram a sua segurança no tratamento antiTB, o qual compreende, um longo período de exposição ao quimioterápico

Resistências bacteriana a antibióticos

Com a introdução de fármacos eficientes no combate às infecções, melhoras significantes no tratamento médico das doenças infecciosas foram obtidas, ocasionando em uma considerável redução das taxas de morbidade e mortalidade, permitindo grandes progressos na medicina¹.

O aparecimento de micro-organismos resistentes que se acumulam e se disseminam⁴, sofrendo mutação e podendo trocar material genético entre a mesma espécie ou com espécies diferentes. Esse micro-organismos são de alta capacidade de adaptação, como a exposição a fortes agentes químicos¹.

Desde a introdução dos antibióticos que o nível de resistência microbiana tem crescido¹², no ponto de vista histórico os antibacterianos foram separados e agrupados de acordo com sua estrutura e seu mecanismo de ação que são dispostos da seguinte maneira: Agentes que inibem a síntese da parede celular bacteriana, os que atuam diretamente na membrana, danificando sua permeabilidade, os que afetam a função das subunidades ribossômicas causando inibição da síntese de proteínas, os que se ligam a subunidade ribossômica 30S causando alteração na síntese de proteína, os que afetam o metabolismo bacteriano dos ácidos nucleicos, os que bloqueiam enzimas essenciais para o metabolismo do folato e os agentes que inibem a DNA- polimerase viral¹⁰.

Para que um fármaco seja eficaz ele deve atingir o alvo e de ligar a ele para interferir sua função¹⁰, os principais mecanismos de resistência bacteriana aos antibióticos são: a modificação ou destruição enzimática do antibiótico a prevenção da acumulação intracelular do antibiótico através da redução da permeabilidade celular ao antibiótico, da existência de bombas de efluxo dos antibióticos das células bacterianas, as alterações nas moléculas alvo dos antibióticos e a produção de moléculas alvo alternativas que não são inibidas pelo antibiótico, enquanto se continua a produzir as moléculas alvo originais, contornando desse modo a inibição induzida pelo antibiótico¹².

Essa resistência é adquirida por mutações ou seleção, com transmissão do caráter vertical as células filhas. Para que a mutação seja bem sucedida a mutação não pode ser letal e nem pode alterar significativamente a virulência, e para que o caráter seja propagado o mutante original deve ser transmitido diretamente, se isso não ocorre a sal mutação deve ser redescoberta por um mutante não relacionado dentro de uma cepa suscetível¹⁰.

Resistência aos antibióticos é um problema mundial e o uso desses medicamentos é o fator mais importante que leva à resistência aos antibióticos em todo o mundo. Isso ocorre por estarem entre os medicamentos mais comumente

prescritos e, no entanto, até 50% de todas as indicações não são necessárias ou não são plenamente eficazes como prescritas, quanto mais antibióticos são prescritos maior é o número de resistência bacteriana que podem surgir¹³.

Uma forma de controlar isso o uso indiscriminado dos antibióticos é através da remoção do medicamento ao qual as bactérias tornaram-se resistentes, levando ao retorno da sensibilidade das bactérias ao antibiótico, a resistência aos antibióticos já é considerada um problema mundial e, se não houver um controle adequado, as novas formas de resistência a antibióticos podem cruzar fronteiras internacionais e se espalhar entre os continentes com facilidade. Líderes mundiais de saúde têm descrito os microrganismos resistentes aos antibióticos como "bactérias pesadelo" ou "super bactérias", que "representam uma ameaça catastrófica" para as pessoas em todos os países do mundo⁵.

A caracterização da incidência bacteriana e do seu perfil de resistência é base para a antibioticoterapia dirigida e adequada. Nesse contexto, para diminuir o aumento da resistência é necessário que haja uma vigilância na racionalização do uso de antibióticos, principalmente os de largo espectro; na duração da terapia; na posologia e na indicação para a antibioticoterapia⁵.

Algumas estratégias que podem ser usadas para evitar o desenvolvimento de microrganismos resistentes como: a vacinação para que ocorra uma prevenção a infecções, conscientização para que ocorra um uso racional dos antibióticos, a prevenção e o controle da proliferação de organismos resistentes, o desenvolvimento novos antibióticos e a indicação de novos genes responsáveis por causar resistência¹.

Mecanismos bioquímicos de resistência aos antibióticos

Inativação enzimática do antibiótico

Esses antimicrobianos são inativados por meio de uma catalise hidrolítica que ocorre na molécula dessas drogas. A B-lactamase é a enzima que atua degradando antibióticos, agindo diretamente na catalase do anel B-lactâmico fazendo com o que ocorra uma perda da ação antimicrobiana na bactéria que pode continuar fazendo biossíntese em sua parede celular¹⁴.

Nas bactérias Gram-negativas a membrana externa é uma barreira que serve como bloqueio para a entrada na célula de grandes moléculas polares, as pequenas moléculas polares, como as constituídas nos antibióticos entram na célula através de canais denominados porinas, as mutações ou perda desses canais pode reduzir consideravelmente a taxa de penetração do fármaco ou impedir por total a sua entrada na célula diminuindo a efetividade do fármaco no local alvo. Se o alvo for intracelular e esse fármaco precisar de um transporte ativo através da membrana celular, a ocorrência de uma mutação ou alguma condição ambiental sejam capazes de anular esse transporte podem acabar conferindo em uma resistência a esse tipo de fármaco. A energia para que ocorresse processo de transporte é fornecida pelo gradiente eletroquímico da membrana celular, gerado pelas enzimas respiratórias que acoplam o transporte de elétrons e a fosforilação oxidativa. Quando ocorre uma mutação em umas dessas enzimas, ocorre uma redução na quantidade de gentamicina que penetram na célula resultando em resistência¹⁰.

Na figura 4 podemos ver um exemplo do mecanismo da bomba de efluxo do mecanismo de resistência das tetraciclina e aos B-lactâmicos, mostrando diversos componentes capazes de mediar resistência bacteriana aos B-lactâmicos ao regular

ou até mesmo impermeabilidade às drogas.¹⁴⁻¹⁵ Patógenos bacterianos clinicamente importantes como *Serratia marcescens*, *E. cloacae*, *S. enterica*, *E. aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, e *P. aeruginosa*, utilizaram este sistema de absorção reduzida de drogas para resistir a agentes antimicrobianos importantes, como os beta-lactâmicos, fluoroquinolonas, aminoglicosídeos, bem como cloranfenico¹⁵.

Sistemas de efluxo

são mecanismos naturais de excreção de substâncias tóxicas que oriundas do metabolismo das bactérias, localizadas na parede celular das bactérias e codificados por genes no cromossomo¹⁴. Este mecanismo de resistência afeta todas as classes de antibióticos, sendo os mais afetados a classe das fluoroquinolonas e tetraciclina¹⁶.

Existem diversos tipos de bombas de efluxo que são categorizadas em cinco classes de transportadores, havendo as que atuam por meio de transporte ativo e as que atuam por transporte ativo secundário. Sendo elas respectivamente: hidrólise de ATP como o transportador adenosine triphosphate binding cassette (ABC) e pela manutenção do gradiente iônico intracelular como transportadores maiores facilitator family (MFS), multidrug and toxic efflux (MATE), resistance nodulation division (RND), small multidrug resistance (SMR)¹⁶.

Além dos sistemas de bomba de efluxo de uma única droga, as bactérias também podem expressar bombas de efluxo que são capazes de expulsar vários agentes antimicrobianos estruturalmente diferentes e são referidas como bombas de efluxo de múltiplas drogas¹⁵.

Nas gram-positivas, não possuem membrana externa, o sistema de efluxo é a bomba de efluxo¹⁴, mecanismo enzimático de resistência ocorre devido a inativação do fármaco a partir da produção, pela bactéria, de enzimas que degradam ou inativam o antibiótico. Envolvendo três tipos de reações enzimáticas, tais como, hidrólise, transferência de um grupo químico ou processo de oxirredução⁴.

A resistência bacteriana aos aminoglicosídeos e aos B-lactâmicos se deve a produção de enzimas modificadas, uma mutação ou variação desse mecanismo consiste na incapacidade da célula bacteriana em converter um fármaco inativo em um ativo¹⁰.

Os fármacos podem penetrar a membrana celular por meio de três formas por difusão simples através da bicamada fosfolipídica, por difusão facilitada mediada por proteínas membranares chamadas porinas ou self promoted uptake. Onde a penetração do fármaco nas bactérias depende de características físico-químicas dos antibióticos como a polaridade e o tamanho das moléculas⁴.

Referências

1. GUIMARÃES, Denise Oliveira; MOMESSO, Luciano da Silva; PUPO, Mônica Tallarico. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Química Nova**, v. 33, n. 3, pág. 667-679, 2010. DOI 10.1590/S0100-40422010000300035
2. JENSEN, Paulo A.; ZHU, Zeyu; VAN OPIJNEN, Tim. Os antibióticos interrompem a coordenação entre as respostas ao estresse transcricional e fenotípico em bactérias patogênicas. **Cell Reports**, v. 20, n. 7, pág. 1705-1716, atrás. 2017. DOI

10.1016/j.celrep.2017.07.062.

3. SOUZA, Kedma Lorena da Silva; FUZATTI, João Vitor Stefanin; CAMARGO, Richer Costa; PINTO, Michel dos Santos; SILVA, Tainara Kossakowski; FRIAS, Danila Fernanda Rodrigues. PREVALÊNCIA DE BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES NA CAVIDADE NASAL DE EQUINOS ASSINTOMÁTICOS PARA DOENÇAS RESPIRATÓRIAS. **Revista Univap**, v. 26, n. 52, pág. 107, 18 dez. 2020. DOI 10.18066/revistaunivap.v26i52.2515

4. DA COSTA, Anderson Luiz Pena; SILVA JÚNIOR, Antonio Carlos Souza. Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve literatura. **Estação Científica (UNIFAP)**, v. 7, n. 2, pág. 45, 23 atrás. 2017. DOI 10.18468/estcien.2017v7n2.p45-57

5. DUARTE, J.A. USO INDISCRIMINADO DE ANTIBIÓTICOS POR PACIENTES ATENDIDOS EM UMA UNIDADE BÁSICA DE SAÚDE DA FAMÍLIA. Uso indiscriminado de antibióticos, Alagoas, ano 2013, p. 1-22, 2013. Disponível em: <https://www.nescon.medicina.ufmg.br/biblioteca/imagem/uso-indiscriminado-antibioticos-por-pacientes.pdf>. Acesso em: 12 jun. 2020.

6. Tortora GJ, et al. MICROBIOLOGIA. 10th ed. Porto Alegre: artmed; 2012. 1-967 p. ISBN: 978-85-363-2698-6.

7. HARMAN, Joel G.; LIMBIRD, Lee E. Goodman e Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica. **Goodman e Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica**, , p. 1647–1647, 2003.

8. ARAUJO, A.B. As doenças infecciosas e a História dos Antibióticos. Universidade Fernando Pessoa Faculdade de Ciências da Saúde [Internet]. 2013; Available from: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422010000300035

9. SILVA, D.J, Gomes EO, Pezzi FLT, Souza JC, Garcia RC, Lourenço LS. ANTIBIÓTICOS: FATORES RELACIONADOS À RESISTÊNCIA BACTERIANA. Rev. Saberes [Internet]. 2018 Jul 01 [cited 2020 Oct 26];7:1-15. Available from: <https://facsaopaulo.edu.br/wp-content/uploads/sites/16/2018/05/ed7especial/1.pdf>

10. CHAMBERS, H.F. et al. **Goodman e Gilman as Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 10th ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2005. 859-928 p. ISBN: 85-86804-28-2.

11. GUIMARÃES, Denise Oliveira; MOMESSO, Luciano da Silva; PUPO, Mônica Tallarico. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Química Nova**, v. 33, n. 3, pág. 667-679, 2010. DOI 10.1590/S0100-40422010000300035

12. SILVEIRA, Gustavo Pozza; NOME, Faruk; GESSER, José Carlos; SÁ, Marcus

Mandolesi; TRENZI, Hernán. Estratégias utilizadas no combate a resistência bacteriana. *Química Nova*, v. 29, n. 4, pág. 844-855, jul. 2006. DOI 10.1590/S0100-40422006000400037.

13. ANDRADE, Leonardo Neves; DARINI, Ana Lúcia Costa. Resistência bacteriana – Parte 1: Mecanismos de Resistência aos antibióticos - Resistência bacteriana – Parte 2: Conceitos e Definições. **Journal of Infection Control**, v. 7, n. 3, 2018.

14. KUMAR S, Valera MF. Molecular mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents. *Microbial Pathogens and strategies for Combating Them: Science, technology and education*. 2013 :522-534. Available from: https://www.researchgate.net/publication/259621487_Molecular_mechanisms_of_bacterial_resistance_to_antimicrobial_agents

15. OLIVEIRA, Leandro José Dias Gonçalves de; CABRAL, Franz Beckenbauer Cota; MATOZO, Huita do Couto; RIBEIRO, Fernanda Geralda. Rotas de síntese do biobiótico Linezolida e antibiótica entre sua estrutura química e bioatividade. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. Sup., n. 13, pág. S1557–S1566, 2018. DOI 10.25248/REAS318_2018

16. DA COSTA, Anderson Luiz Pena; SILVA JÚNIOR, Antonio Carlos Souza. Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve literatura. **Estação Científica (UNIFAP)**, v. 7, n. 2, pág. 45, 23 atrás. 2017. DOI 10.18468/estcien.2017v7n2.p45-57.

17. BRUNTON, L.L; CHABNER, B.A; KNOLLMANN, B.C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman**. 12th ed. São Paulo: artmed; 2012. 53, Penicilinas, cefalosporinas e outros antibióticos -lactâmicos; p. 1477-1503.

18. RODRIGUES, B.A; MATOS, D.C.M; TERRA, V.D.M.R. ANTIMICROBIANOS: INIBIDORES DA VIA METABÓLICA DO FOLATO (SULFAMETOXOZOL-TRIMETROPINA (SULFOMANIDAS E TRIMETROPINA). FANEESP [Internet]. 2017 Jun/ago. [cited 2021 Jun 28];39 Available from:https://www.faneesp.edu.br/site/revista_eletronica.php?vol=49