

# MECANISMOS DE RESISTÊNCIA BACTERIANA A ANTIBIÓTICOS NA INFECÇÃO URINÁRIA

## BACTERIAL RESISTANCE MECHANISMS OF ANTIBIOTICS URINARY INFECTION

ANNA LAIZA DAVILA OLIVEIRA<sup>1\*</sup>, MARCELA MENDES SOARES<sup>1</sup>, THAYANA CRISTINA DUARTE SANTOS<sup>1</sup>, ADRIANA DOS SANTOS<sup>2</sup>

1. Acadêmica do Curso de Biomedicina da Universidade FUMEC; 2. Graduada em Ciências Biológicas - Modalidade Médica, Mestre e Doutora em Ciências (Microbiologia), Pós-doutora em Parasitologia Molecular, Especialista em Bioética, Especialista em Gestão Estratégica e Negócios, Professora adjunta do curso de Biomedicina da Universidade FUMEC - Belo Horizonte/MG

\* Faculdade de Ciências Humanas, Sociais e da Saúde da Universidade FUMEC, Rua Cobre, 200, Cruzeiro, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. CEP: 30310-190. [annaldoliveira@hotmail.com](mailto:annaldoliveira@hotmail.com)

Recebido em 11/11/2014. Aceito para publicação em 20/11/2014

### RESUMO

As infecções do trato urinário (ITU's) são caracterizadas por um quadro infeccioso, que pode ocorrer em qualquer local do sistema urinário, sendo causada na maioria das vezes pelas bactérias da família *Enterobacteriaceae*, principalmente a *Escherichia coli*. Infelizmente, nos últimos anos, observam-se cada vez mais casos de resistência aos antibióticos nesse tipo de infecção. Dessa forma este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão da literatura, a respeito dos mecanismos de resistência bacteriana aos antibióticos na infecção urinária. Para o desenvolvimento desse trabalho foi realizada uma revisão bibliográfica nas bases de dados Scielo e BVS. Para combater as ITU's os antibióticos foram de fundamental importância, mas seu mau uso fez com que as bactérias desenvolvessem mecanismos de resistência. As bactérias tornam-se resistentes aos fármacos por alguns mecanismos, como as mutações cromossômicas e genéticas, desenvolvimento da capacidade de produzir bombas de resistências a múltiplos fármacos (MDR) e destruição do antibiótico através de enzimas. Dessa forma, após a realização deste trabalho, foi possível perceber que o combate à resistência bacteriana é um problema de saúde pública mundial e deve ser abordado sob vários aspectos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Infecção urinária, resistência, bactérias, antibióticos.

### ABSTRACT

The urinary tract infections (UTI's) are characterized by an infection which may occur anywhere in the urinary system, caused mostly by bacteria of the family *Enterobacteriaceae*, especially *Escherichia coli*. Unfortunately, in recent years, it is increasingly observed cases of antibiotic resistance in this type of infection. Thus, this paper aims to review the literature regarding the mechanisms of bacterial resistance to antibiotics in urinary tract infection. To develop this work a literature review was undertaken on the basis of SciELO and VHL data. To combat the ITU's antibiotics were of paramount importance,

but their misuse has caused the bacteria to develop resistance mechanisms. Bacteria become resistant to drugs by some mechanism, such as chromosomal and gene mutations, developing the ability to produce pumps multidrug resistance (MDR) and destruction of the antibiotic by enzymes. Thus, after this study, it was revealed that combating bacterial resistance is a global public health problem and should be addressed from various aspects.

**KEYWORDS:** Urinary infection, resistance, bacteria, antibiotics.

### 1. INTRODUÇÃO

A patogenia da infecção bacteriana abrange o início do processo infeccioso e os mecanismos que levam ao aparecimento dos sinais e sintomas da doença. As bactérias patogênicas caracterizam-se por sua capacidade de transmissão, aderência e invasão de células e tecidos do hospedeiro<sup>1</sup>.

As infecções do trato urinário (ITU's) são caracterizadas pela presença de micro-organismo patogênico em algum local das vias urinárias podem ser causadas por qualquer patógeno capaz de colonizar o trato urinário sendo os mais comuns as enterobactérias<sup>2</sup>.

As ITU's são iniciadas mais frequentemente por uma inflamação na uretra ou uretrite. A infecção da bexiga é denominada cistite e a infecção dos ureteres, uretrites. O perigo mais significativo das infecções do trato urinário inferior, é que elas podem migrar para os ureteres e afetar os rins, causando a pielonefrite<sup>3</sup>.

Em todo o mundo ocorre no mínimo 150 milhões de casos de ITU's sintomáticas a cada ano. Considerando que muitos pacientes com ITU apresentam infecções recorrentes, o número de novos casos, é relativamente baixo. Em geral, 90% dos pacientes com ITU manifestam cistite, enquanto 10% desenvolvem pielonefrite. As infecções são esporádicas em aproximadamente 75% dos pacientes e recorrentes em 25%<sup>4</sup>.

Os maiores responsáveis pelas ITU's são as bactérias Gram-negativas especialmente a *Escherichia coli*, sendo esta responsável por cerca de 90% das primeiras infecções, seguidas das demais Gram-negativas como *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Acinetobacter*, *Proteus* e *Pseudomonas*, etc<sup>1,5</sup>.

Infelizmente, nos últimos anos, observam-se cada vez mais casos de resistência aos antibióticos. Em outras palavras, no passado, certos antibióticos permitiram o tratamento de muitas doenças infecciosas, agora, vemos algumas pessoas morrerem por infecções simples (muitas vezes adquiridas em hospitais), pelo fato do antibiótico não ser mais eficaz<sup>6</sup>.

Os uropatógenos *Escherichia coli*, *Klebsiella* e *Proteus*, são os micro-organismos que mais apresentam resistência aos antibióticos, sendo 46,9% a sulfametoxazoltrimetoprim, 46,7% a cefalotina, 27,6% ao ácido nalidíxico e 22,3% a nitrofurantoína<sup>7</sup>.

As mulheres são mais susceptíveis aos episódios de ITU's, devido a uretra destas ser menor que 5 centímetros de comprimento, e os micro-organismos atravessam-na facilmente. Ela também está situada mais perto da abertura anal e de suas bactérias intestinais contaminantes do que da uretra masculina. Essas considerações se refletem no fato de que a taxa de infecções do trato urinário nas mulheres é 8 vezes maior do que nos homens, visto que 20 a 48% das mulheres apresentam pelo menos um episódio de ITU durante a vida<sup>3,7</sup>.

Dessa forma, considerando a relevância do tema, esse trabalho visa abordar os principais aspectos relacionados à utilização de antibióticos e os mecanismos de resistência de antimicrobianos na infecção do trato urinário em decorrência de algumas espécies de bactérias, dando ênfase às Gram-negativas, pelo fato destas serem as mais frequentes nas ITU's.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão bibliográfica nas bases de dados Scielo e BVS no período de 2000 a agosto de 2014, utilizando as seguintes palavras-chave: mecanismo de resistência, bactérias, infecção urinária, antibióticos e mulheres. Foram utilizados também livros de microbiologia e *websites*. Os critérios de inclusão deste estudo foram publicações do tipo artigos científicos disponíveis na íntegra e com acesso eletrônico livre, com abordagem aos mecanismos de resistência bacteriana no tratamento de ITU's em mulheres. Foram selecionados somente estudos em português e que tratavam de informações coletadas a partir da população brasileira.

## 3. DESENVOLVIMENTO

### Infecção urinária

As infecções do trato urinário (ITU's) são consideradas as infecções bacterianas mais comuns; é uma pa-

tologia extremamente frequente, que ocorre em todas as idades, do neonato ao idoso, mas durante a primeira fase da vida acomete preferencialmente o sexo masculino. A partir deste período, durante toda a infância e principalmente na fase pré-escolar, as meninas são acometidas por ITU 10 a 20 vezes mais do que os meninos. Na vida adulta, a incidência de infecção se eleva e o predomínio no sexo feminino se mantém, com picos de maior acometimento no início ou relacionado à atividade sexual, de forma que 48% das mulheres apresentam pelo menos um episódio de ITU ao longo da vida. De acordo com estudos, são estimadas 150 milhões destas infecções por ano no mundo, e o uso irracional dos antibióticos, dificulta o controle das infecções, aumentando os custos do sistema de saúde<sup>5,8,9</sup>.

Na mulher, a suscetibilidade à ITU se deve à uretra mais curta e a maior proximidade do ânus com o vestíbulo vaginal. No homem, o maior comprimento uretral e maior fluxo urinário são protetores<sup>5</sup>.

Existem fatores que aumentam o risco de ITU, como: o ato sexual, o uso de certas geleias espermicidas, a gestação e o número de gestações, diabetes (apenas no sexo feminino) e a higiene deficiente, mais frequente em pacientes com piores condições socioeconômicas e obesas, o estado não competente do sistema imunitário do hospedeiro, idade avançada, nascimento prematuro, administração de medicamentos, a manipulação invasiva a que os doentes estão sujeitos, constitui uma porta de entrada para a invasão bacteriana (tubos de ventilação assistida, cateteres ou sondas vesicais), terapia antimicrobiana agressiva que elimina a flora comensal; permitindo a proliferação de micro-organismos resistentes<sup>10</sup>.

A ITU é classificada como não complicada quando ocorre em pacientes com estrutura e função do trato urinário normais e é adquirida fora do ambiente hospitalar. As condições que se associam à ITU complicada incluem as de causa obstrutiva, (hipertrofia benigna de próstata, tumores, urolitíase, estenose de junção uretero-piélica, corpos estranhos, etc); anátomo-funcionais (bexiga neurogênica, refluxo vesico-ureteral, rim-espongiomedular, nefrocalcinose, cistos renais, divertículos vesicais); metabólicas (insuficiência renal, diabetes mellitus, transplante renal); uso de cateteres de demora ou qualquer tipo de instrumento<sup>5</sup>.

As infecções do trato urinário podem ser divididas em ITU's superiores e inferiores. As ITU's superiores incluem a pielonefrite e ureterite. Já as ITU's inferiores incluem as cistites e uretrites. A cistite consiste na inflamação da bexiga, sendo o tipo mais comum de infecção na qual a *Escherichia coli* aparece com maior frequência. Em 25% dos casos não tratados, a cistite pode progredir para a pielonefrite, uma inflamação de um ou de ambos os rins<sup>1,3,10</sup>.

Quando sintomática, as ITU's exteriorizam-se clinicamente pela presença habitual de disúria, urgência mic-

cional, polaciúria, nictúria, dor suprapúbica, frequência urinária, hematúria e piúria. A dor no flanco está associada a infecção das vias urinárias superiores. Nenhum desses sintomas ou sinais é específico de infecção por *E. coli* podendo resultar em bacteremia<sup>1,10</sup>.

### Principais micro-organismos envolvidos

As ITU's podem ser causadas por qualquer patógeno capaz de colonizar o trato urinário (fungos, parasitas, vírus ou bactérias). Os maiores responsáveis pela ITU são as bactérias Gram-negativas entéricas<sup>2,5</sup>.

A *Escherichia coli* é a bactéria identificada em maior porcentagem, independente da faixa etária, cuja prevalência varia de 54 e 81%, tanto no meio hospitalar quanto na comunidade. A *E. coli* pertence à família das *Enterobacteriaceae* e estas possuem as seguintes características: são bacilos Gram-negativos curtos, móveis com flagelos peritríqueos ou imóveis, apresentam crescimento aeróbico e anaeróbico (são anaeróbios facultativos)<sup>1,5</sup>.

A *Klebsiella pneumoniae* também é frequente em infecções urinárias, tal como outras bactérias do grupo das *Enterobacteriaceae*, como *Enterobacter* e *Acinetobacter*. *Pseudomonas aeruginosa* e algumas leveduras estão normalmente associadas a infecções em doentes algaliados (pacientes com sonda ou em uso de catéter). Além destes, o *Staphylococcus saprophyticus*, um micro-organismo Gram-positivo, tem sido apontado como segunda causa mais frequente de ITU não complicada. O diagnóstico de ITU por *S.saprophyticus* é na maioria das vezes difícil, pelo fato de apresentar um crescimento muito lento em urocultura<sup>5,8,11</sup>.

Um estudo retrospectivo foi realizado baseado no banco de dados eletrônico do hospital universitário da Fundação da Universidade Federal do Rio Grande (FURG), no período compreendido entre janeiro de 2000 a dezembro de 2004, onde foram identificados 957 exames de urocultura positiva, em 778 (81,3%) mulheres e 179 (18,7%) homens. A idade dos pacientes variou de 19 a 96 anos, com média de 52,9 anos (IC 95%: 51,79-54,07 anos). *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* e *Klebsiella sp.* foram as três bactérias mais frequentemente identificadas nas 957 amostras de urina, cujas prevalências foram 66,2%, 8,4% e 5,6% respectivamente. A proporção do *Proteus* e da *Klebsiella* como agente etiológico da ITU foi maior em pacientes masculinos, comparados com as mulheres, mas não houve diferença significativa quanto à distribuição etiológica, conforme a idade do paciente. Foram incluídas na análise final, somente 762 uroculturas com presença de uma das três principais bactérias<sup>7</sup>.

Existe um consenso de que os micro-organismos uropatogênicos como a *Escherichia coli*, colonizam o cólon, a região perianal, e nas mulheres, o intróito vaginal e a região perianal. Posteriormente, processa-se a ascensão facultativa para bexiga e/ou rins, pois em condições normais há competições dos micro-organismos com a

flora vaginal e perianal<sup>5</sup>.

### Diagnóstico laboratorial

A infecção urinária é caracterizada pelo crescimento bacteriano de pelo menos 105 unidades formadoras de colônias por ml de urina (100.000 ufc/mL), colhida em jato médio e de maneira asséptica<sup>10</sup>.

Habitualmente no laboratório clínico, os exames mais utilizados para fins diagnósticos são os qualitativos, representado pelas fitas reagentes que são úteis na triagem de casos agudos de ITU's, seguido da análise quantitativa, realizada através do sedimento urinário, com a realização do exame microscópico, que praticamente confirmam o diagnóstico. Outro exame comumente utilizado é a urocultura, que poderá fornecer na maioria dos casos, o agente etiológico causador da infecção e trazer subsídio para a conduta terapêutica. Após a urocultura, realiza-se o antibiograma, na qual este exame atua complementarmente à cultura de urina. O antibiograma fornecerá os antimicrobianos potencialmente úteis a serem prescritos<sup>5,10</sup>.

Outra forma de se diagnosticar essa patologia é através dos exames por imagem. Essa forma é mais utilizada nos casos de ITU complicada, para identificar anormalidades que predisponham a infecção. Dentre esses exames, os mais importantes para o diagnóstico são: o ultrassom (útil para identificar presença de cálculos que podem estar associados com os quadros agudos de ITU) seguido da urografia excretora, a qual não deve ser realizada na sua fase aguda, pois além de seus resultados não serem conclusivos, há exposição à nefrotoxicidade. Este último exame se faz necessário para a investigação de ITU complicada, para identificar presença de obstrução ou cálculo, entre outros. Outro exame de imagem utilizado é a uretrocistografia miccional, indicada para crianças abaixo de dois anos, com ITU recorrente, importante para o diagnóstico do refluxo-vesicouretral; a cintilografia também é muito utilizada no acompanhamento de crianças com refluxo vesicouretral<sup>5</sup>.

### Tratamento e profilaxia

O conhecimento do padrão local da resistência bacteriana é de fundamental importância na orientação da escolha adequada dos antibióticos empíricos para tratamento dos pacientes com ITU<sup>10</sup>.

Na maioria das infecções do trato urinário identificadas é prescrito antibiótico, porém, a crescente resistência dos uropatógenos e a falta de perspectivas quanto ao desenvolvimento de novos antimicrobianos poderão comprometer o tratamento das ITU's<sup>2,6</sup>.

Quando se trata do primeiro episódio de ITU adquirida fora do ambiente hospitalar, a prescrição de sulfonamidas (sulfametoxazol-trimetoprim - SMZ-TMP) deve ser considerada em primeira instância, pois é barata e bem tolerada. As sulfonamidas agem por inibição da síntese

dos ácidos nucleicos, impedindo a multiplicação bacteriana. Com a substituição de vários radicais R, obtém-se uma série de compostos com propriedades físicas, farmacológicas e antibacterianas. O mecanismo básico de ação de todos esses compostos consiste na inibição competitiva da utilização do ácido p-aminobenzóico (PABA). O uso simultâneo de sulfonamidas com trimetoprima resulta na inibição das etapas metabólicas sequenciais e possível sinergismo antibacteriano<sup>1,5</sup>.

Quando se trata de cistite não complicada, vários agentes antimicrobianos por via oral podem ser utilizados para seu tratamento. Nessas infecções, as quinolonas que são representadas pelo ácido nalidíxico, ácido pipemídico, norfloxacina, ciprofloxacina, lomefloxacina, ofloxacina e pefloxacina, podem ser prescritas, pois, seu modo de ação envolve a inibição da síntese bacteriana de DNA ao bloquear a DNA-girase, com isso os mecanismos de resistência das bactérias são inibidos. As quinolonas inibem muitos tipos de bactéria, apesar de o espectro de atividade variar de um fármaco para outro, sendo altamente ativas contra as *Enterobacteriaceae*. Reserva-se a ciprofloxacina em caso de impossibilidade de uso das outras drogas para não induzir resistência<sup>1,5</sup>.

Em caso de resistência às quinolonas, recomendam-se as cefalosporinas (cefalexina e cefaclor). As cefalosporinas são produzidas por alguns fungos, os *Cephalosporium* que produzem substâncias antimicrobianas denominadas cefalosporinas. Os mecanismos de ação das cefalosporinas são análogos aos das penicilinas: ligam-se a PLP's específicas que atuam como receptores de fármacos nas bactérias; inibem a síntese da parede celular pelo bloqueio da transpeptidação do peptidoglicano e ativam as enzimas autolíticas na parede celular, capazes de produzir lesões com conseqüente morte da bactéria<sup>1,5</sup>.

Os antibióticos betalactâmicos como penicilina G, ampicilina, amoxicilina, cefalexina e cefaclor, são frequentemente utilizados, mas alguns autores mostraram que estes fármacos tendem a ser menos eficazes e como tal não devem ser usados como terapêutica de primeira linha na cistite. O uso de amoxicilina com ácido clavulânico é recomendado caso os antibióticos de primeira linha não estiverem disponíveis ou se o seu uso estiver contraindicado<sup>5,6</sup>.

A amoxicilina, o mais conhecido e mais comumente antibiótico prescrito em caso de cistite aguda, tem a estrutura betalactâmica comum, detentora da atividade antibacteriana. O anel betalactâmico confere afinidade por enzimas, reconhecidas como proteínas ligadoras de penicilinas (PLPs) - que realizam a ligação de peptidoglicanos, último passo da síntese da parede bacteriana. Há oscilação da enzima D-alanil-D-alanina transpeptidase, interrompe a síntese e, conseqüentemente, a formação adequada da parede bacteriana. A parede malformada ocasiona lise da bactéria em meios de menor osmolaridade, como são, em geral, os fluidos orgânicos. Inibição

de PLPs também libera autolisinas que destroem a parede já existente. Seu espectro abrange muitas bactérias aeróbias Gram-negativas, como as enterobactérias. O desenvolvimento de resistência, devido ao uso intenso, diminuiu acentuadamente a eficácia inicial<sup>12</sup>.

Recentes avanços no desenvolvimento de quimioterápicos de origem sintética e o descobrimento de novos antibióticos potentes isolados de fontes naturais representam contribuições inestimáveis na luta contra a resistência bacteriana<sup>11</sup>.

A duração ideal da terapia antibiótica em ITU tem sido reconsiderada, podendo o tratamento ser realizado principalmente em dose única ou um tratamento mais longo por sete dias. A dose única é mais utilizada em mulheres com o primeiro episódio de ITU. Uma alternativa de antimicrobiano para a dose única para cistite quando ocasionada por *E. coli*, é a fosfomicina trometanol (3g) que possui pouca atividade sobre *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Acinetobacter*, *Proteus* e *Pseudomonas*. Já o tratamento de sete dias, tem sido utilizado nas ITU's em homens, que sempre deve ser tratada por sete dias e se a infecção persistir na urocultura de controle, mesmo após terapêutica adequada, devem ser investigados fatores complicadores. Pacientes com tratamento pregresso e alta probabilidade de ITU por micro-organismos resistentes também devem ser preferencialmente tratadas por sete dias<sup>5</sup>.

Recentemente, vacinas estão sendo estudadas para serem utilizadas como forma de profilaxia para as ITU's. Estas são preparados biológicos usados para estabelecer ou melhorar a imunidade humoral contra uma doença específica. A memória imunológica permite rápido aumento da resposta após nova exposição ao antígeno. Esse efeito desempenha um papel importante na função do sistema imune e é um dos princípios da vacinação<sup>2</sup>.

O SolcoUrovac é uma vacina formada por 10 cepas de bactérias uropatogênicas inativadas. Seis sorotipos de *E. coli*, bem como cepas de *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, *Klebsiella pneumoniae* e *Enterococcus faecalis*, fazem parte da composição da vacina. A eficácia da vacina foi demonstrada na segunda fase de dois estudos independentes, que indicaram que o SolcoUrovac pode ser uma alternativa aos esquemas profiláticos de antibiótico em mulheres com infecções urinárias recorrentes<sup>2</sup>.

A profilaxia é a principal medida que deve ser adotada principalmente em mulheres com ITU recorrente, que apresentam mais de duas infecções por ano. As drogas mais utilizadas com fins profiláticos são a nitrofurtoína, sulfametoxazol-trimetopim e as antigas quinolonas com ácido pipemídico ou ácido nalidíxico<sup>5</sup>.

### Mecanismos de resistência bacteriana

No decorrer das últimas décadas, o desenvolvimento de fármacos eficientes no combate às infecções bacterianas revolucionou o tratamento médico, ocasionando a

redução drástica da mortalidade causada por doenças microbianas. Por outro lado, a disseminação do uso de antibióticos lamentavelmente fez com que as bactérias desenvolvessem defesas relativas aos agentes antibacterianos. Dessa forma, o monitoramento da resistência e o estudo do perfil de sensibilidade das bactérias patogênicas podem evitar o erro terapêutico e o desenvolvimento de multirresistência bacteriana pelo uso indiscriminado de antibióticos<sup>9,11</sup>.

O estudo retrospectivo que foi realizado baseando no banco de dados eletrônico do hospital universitário da Fundação da Universidade Federal do Rio Grande (FURG) avaliou também a resistência a antimicrobianos, sendo que a *Klebsiella* apresentou a maior prevalência da resistência bacteriana aos antibióticos, com uma média de 35%, seguido de *Proteus mirabilis* (33,1%) e *Escherichia coli* (21,7%). O antibiótico que apresentou a maior prevalência da resistência bacteriana foi sulfametoxazol-trimetoprim com média 46,9%, seguida por cefalotina (46,7%), ácido nalidixico (27,6%) e nitrofurantoína (22,3%)<sup>7</sup>.

O aparecimento de bactérias resistentes a antibióticos pode ser considerado como uma manifestação natural regida pelo princípio evolutivo da adaptação genética de organismos a mudanças no seu meio ambiente. O tempo de duplicação de algumas bactérias, por exemplo, da *E. coli* pode ser de apenas 20 minutos, dessa forma há possibilidade de serem produzidas muitas gerações em apenas algumas horas. Portanto, existem inúmeras oportunidades para uma adaptação evolutiva. Consequentemente o emprego frequente dos antibióticos foi provavelmente um dos fatores responsáveis pelo surgimento da resistência antimicrobiana<sup>7,8</sup>.

Algumas bactérias são naturalmente resistentes à determinado agente antimicrobiano, em consequência da ausência de sítio específico para a atuação do fármaco, como por exemplo, o *Mycoplasma pneumoniae* cuja parede celular de peptidoglicano é ausente, tornando-o resistente natural a inibidores betalactâmicos da síntese da parede celular. Outras bactérias são naturalmente resistentes, por possuírem parede ou membrana celular impermeável ao fármaco. Portanto, o antibiótico não pode alcançar o sítio de atuação (por exemplo, ribossomos). Estas resistências são denominadas resistências intrínsecas<sup>13,14</sup>.

Também é possível que ocorra a resistência adquirida, onde uma bactéria anteriormente sensível a determinado fármaco, venha a se tornar especificamente resistente a esse fármaco, adquirindo uma nova característica manifestada na espécie bacteriana, sendo esta ausente nas células genitoras<sup>14,15</sup>.

Algumas enterobactérias, como a *E. coli*, tornam-se resistentes a antibióticos ou a outros agentes antimicrobianos por alguns mecanismos, sendo um destes mecanismos representado pela mutação cromossomal, na qual

através de gerações, ocorre alteração na estrutura de alvos macromoleculares do antibiótico (ribossomos, proteínas e constituintes da parede celular). Essas bactérias passam a sintetizar alvos cada vez menores ou até a codificar a ausência completa desses. Quando esse processo ocorre, o fármaco não é mais capaz de se ligar à célula e fica impossibilitado de penetrar e realizar sua função celular e em consequência o reconhecimento do fármaco pelo alvo fica comprometido e sua potência diminuída<sup>11,14,15</sup>.

Uma mutação cromossomal pode resultar também em modificação na estrutura da membrana celular, que por sua vez pode alterar a permeabilidade da membrana. Para penetrar em uma célula bacteriana, o fármaco deve ser capaz de atravessar a parede e a membrana celular. Se o fármaco não for mais capaz de atravessar a membrana, não poderá alcançar seu alvo (por exemplo, um ribossomo ou DNA da célula) e os micro-organismos tornam-se, conseqüentemente, resistente ao fármaco<sup>14</sup>.

As mutações genéticas que acontecem na *E. coli* e na *Klebsiella pneumoniae* por exemplo, podem ocorrer espontaneamente e as recombinações podem resultar na evolução e multiplicação de um mutante resistente. A transferência de material genético, na qual as bactérias podem adquirir carga genética externa, conferem resistência pelos mecanismos de transformação, transdução e conjugação. A transformação ocorre quando a bactéria adquire DNA livre, que contém genes de resistência e o incorpora no seu próprio genoma. Já a transdução, acontece quando a bactéria atua como hospedeiro de um vírus bacteriófago, o qual transmite genes de resistência durante seu ciclo reprodutivo. E a conjugação é um tipo de reprodução bacteriana em que ocorre transmissão de elementos de resistência, tais elementos são conhecidos como plasmídeos, que podem conter genes de resistência a antibióticos e existir livremente no organismo, ou ainda integrar o DNA cromossômico bacteriano<sup>13</sup>.

Outro mecanismo pelo qual as bactérias Gram negativas, especialmente a *E. coli* tornam-se resistentes aos fármacos, consiste no desenvolvimento da capacidade de produzir bombas de resistências a múltiplos fármacos (MDR) (também conhecidos como transportadores MDR). Uma bomba MDR permite a célula bombear o fármaco para fora da célula, antes que ele possa danificar ou matá-la. Os genes que codificam para essas bombas estão frequentemente localizados em plasmídeos que as bactérias recebem durante a conjugação. Dessa forma, as bactérias que recebem esses plasmídeos passam a ser resistentes a múltiplos fármacos<sup>14,16</sup>.

A destruição do antibiótico através de enzimas que catalisam a degradação ou modificam grupos funcionais, farmacologicamente importantes presentes em sua estrutura, pode ser citada como outro mecanismo de resistência da *E. coli*. Nesse caso, as funções para o reconhecimento molecular do efluxo contínuo do antibiótico são inativados. Nesse processo, genes mutantes super ex-

pressam proteínas transportadoras de membrana, responsáveis pela entrada e saída de substâncias no meio citoplasmático. Essas proteínas fazem com que a retirada do antibiótico para o meio extracelular seja mais rápida que a sua difusão pela membrana bacteriana, mantendo uma concentração insuficiente para atuar como bloqueador de funções celulares<sup>11</sup>.

Outra possibilidade é o desenvolvimento de resistência às penicilinas pela *E. coli* e a *Klebsiella pneumoniae*. Essa resistência pode ser dividida em diversas categorias, tais como: (1) produção de betalactamases por estafilococos e bactérias Gram-negativas. São conhecidas mais de 50 betalactamases diferentes. Quando um micro-organismo produz betalactamase, o anel betalactâmico do antibiótico é destruído, dessa forma o antibiótico não tem mais ação, fazendo assim, com que o micro-organismo se torne resistente ao antibiótico; (2) ausência dos receptores de penicilina (PLP's) ou alteração, ou inacessibilidade dos receptores devido à existência de barreiras de permeabilidade nas membranas externas bacterianas, frequentemente sob o controle cromossômico; (3) falta de ativação das enzimas autolíticas na parede celular, podendo resultar em inibição, sem destruição das bactérias; (4) incapacidade de sintetizar o peptidoglicano, como por exemplo, nos micoplasmas, formas L ou bactérias metabolicamente inativas. Utilizando um destes mecanismos, ou uma combinação deles, cepas de bactérias vêm ultrapassando até os antibióticos mais promissores<sup>1,11,14,17</sup>.

Para combater o efeito das betalactamases produzidas por alguns tipos de bactérias, os fabricantes de fármacos desenvolveram medicamentos especiais, que combinam o antibiótico betalactâmico, com um inibidor da betalactamase. O inibidor betalactâmico se liga irreversivelmente e inativa a betalactamase, possibilitando assim, que o fármaco que o acompanha entre na célula bacteriana e interrompa a síntese da parede celular. Podemos citar como exemplo o ácido clavulânico combinado com amoxicilina<sup>14</sup>.

#### 4. CONCLUSÃO

O combate à resistência bacteriana é um problema de saúde pública mundial e deve ser abordado sob vários aspectos. O uso desnecessário de antibióticos deve ser abolido, para que dessa forma a resistência bacteriana não cresça como vem sendo observado nas últimas décadas.

Muitas vezes há uma dificuldade em tratar dessas infecções e isso tem feito com que os médicos optem por drogas mais caras, com toxicidade maior e até a internação do paciente para que este possa realizar o tratamento com antibiótico intravenoso ou intra muscular, já que não se tem mais opções de tratamento por via oral.

A realização dos exames laboratoriais é de fundamental importância para um diagnóstico correto e sucesso no tratamento, desse modo diminuindo as falhas tera-

pêuticas e consequentemente a resistência bacteriana.

Com o objetivo de diminuir o número de infecções por cepas de micro-organismos resistentes aos antimicrobianos, a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) aprovou em 2011, uma nova norma para regulamentar a venda de antibióticos no Brasil, sendo que os antibióticos só poderão ser vendidos sob a apresentação da receita médica em duas vias, e com o prazo de validade de até dez dias.

A partir da revisão realizada comprova-se que com o passar dos anos as bactérias vem desenvolvendo rapidamente formas de escapar dos antimicrobianos e se instalam com maior facilidade no hospedeiro, prejudicando-o e dessa forma e levando a quadros de infecções que variam de baixa a alta gravidade. Esse fato é preocupante, pois a ciência pode estar perdendo a guerra contra os micro-organismos.

#### REFERÊNCIAS

- [1] Jawetz, Melnick, Adelberg. Microbiologia Médica. 24ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil Ltda. 2009
- [2] Eduardo JCC, Gava IA. O uso de vacinas na profilaxia das infecções do trato urinário. J. Bras. Nefrol. 2012; 34(2): 178-183
- [3] Tortora, Funke, Case. Microbiologia. 8ª ed. São Paulo: Artmed Editora SA Copyright 2005.
- [4] Maia BT, Gonçalves E, Versiani CM, Veloso GGV, Dias GMM. Aspectos epidemiológicos dos portadores de infecção do trato urinário: uma revisão [acesso em 2014 Ago 5] Disponível em: <http://www.efdeportes.com/efd180/infeccao-do-trato-urinario.htm>
- [5] Heilberg PI, Schor N. Abordagem diagnóstica e terapêutica na infecção do trato urinário - Itu. Rev. Assoc. Med. Bras. 2003; 49(1):109-16.
- [6] Tavares IVD, Sá AB. Perfil de prescrição de antimicrobianos para as infecções do tracto urinário nos cuidados de saúde primários. Rev. Port. Med. Geral Fam. 2014; 30(2).
- [7] Koch CR, Ribeiro JC, Schor OH, Zimmermann BS, Müller FM, Agostin JD, et al. Resistência antimicrobiana dos uropatógenos em pacientes ambulatoriais. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 2008; 41(3):277-81.
- [8] Narciso A, Lito L, Cristino JM, Duarte A. Escherichia coli Uropatogênica: Resistência aos Antibióticos Versus Factores de Virulência. Acta Urol. 2010; 27(2):11-20.
- [9] Filho AC, Camargo AS, Barbosa FA, Lopes TF, Loppes YR. Estudo do perfil de resistência antimicrobiana das infecções urinárias em mulheres atendidas em hospital terciário. Rev. Bras. Clin. Med. 2013; 11(2):102-7.
- [10] Lopes HV, Tavares W. Diagnóstico das infecções do trato urinário. Rev. Assoc. Med. Bras. 2005; 51(6).
- [11] Silveira GP, Nome F, Gesser JC, Sá MM, Terenzi H. Estratégias utilizadas no combate a resistência bacteriana. Quím. Nova. 2006; 29(4).
- [12] Tatiana Chama Borges Luz. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). [acesso em 2014 Ago 31] Disponível em

[http://www.anvisa.gov.br/divulga/public/livro\\_eletronico/infeccao.html](http://www.anvisa.gov.br/divulga/public/livro_eletronico/infeccao.html).

- [13]Oliveira CA, Silva RS. Desafios do cuidar em saúde frente à resistência bacteriana: uma revisão. Revista Eletrônica de Enfermagem. [acesso em 2014 Ago 23] Disponível em: <http://h200137217135.ufg.br/index.php/fen/article/view/8011/5794>.
- [14]Burton E. Microbiologia para as Ciências da Saúde. 7ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2005.
- [15]Fio FSD, Filho TRM, Groppo FC. Resistencia bacteriana. [acesso em 2014 Nov 02] Disponível em <http://www.portaleducacao.com.br/odontologia/artigos/2835/resistencia-bacteriana>.
- [16]Charepe NB. Impacto da sobre-expressão de bombas de efluxo de estirpes *E. Coli MDR* clínicas na resistência aos compostos antimicrobianos. [dissertação] Lisboa: Universidade Nova de Lisboa, Instituto de Higiene e Medicina Tropical; 2012.
- [17]Moreira VC, Freire D. Klebsiella pneumoniae e sua resistência a antibióticos. [acesso em 2014 Out 27] Disponível em: <http://www.cpgls.ucg.br/6mostra/artigos/SAUDE/VANESSA%20CARVALHO%20MOREIRA.pdf>

