

# Resistência Antimicrobiana: Desafios e Mecanismos

Os antimicrobianos revolucionaram a medicina moderna. Salvam milhões de vidas anualmente.

A resistência antimicrobiana representa uma ameaça global crescente. Ocorre quando microrganismos desenvolvem mecanismos contra medicamentos.

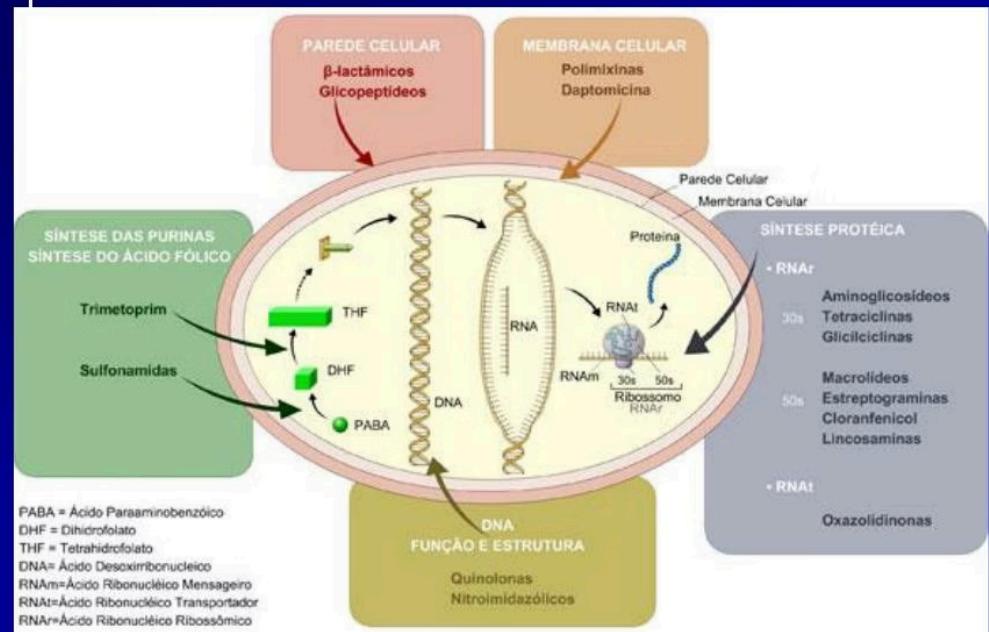
Este fenômeno compromete nossa capacidade de tratar infecções comuns. Pode levar a internações prolongadas e maior mortalidade.



por Prof. Rodrigo Niskier



# MECANISMO DE AÇÃO DOS ANTIBIÓTICOS



# Fatores de Disseminação da Resistência

## Uso Inadequado em Humanos

- Automedicação frequente
- Prescrições desnecessárias
- Interrupção prematura do tratamento
- Medicamentos de baixa qualidade

## Uso na Agropecuária

- Promotores de crescimento animal
- Uso profilático em rebanhos
- Dosagens subterapêuticas
- Contaminação ambiental

## Fatores Ambientais

- Descarte inadequado de medicamentos
- Efluentes hospitalares não tratados
- Resíduos industriais farmacêuticos
- Contaminação de águas naturais

# Impacto da Resistência Antimicrobiana

**700.000**

**Mortes Anuais**

Estimativa global atual de óbitos por infecções resistentes.

**10M**

**Projeção para 2050**

Mortes anuais esperadas se não houver intervenção.

**\$100B**

**Custo Econômico**

Impacto financeiro global anual em saúde e produtividade.

**64%**

**Aumento em UTIs**

Crescimento de infecções resistentes em unidades de terapia intensiva.

A resistência antimicrobiana pode levar a uma era pós-antibiótica. Procedimentos médicos comuns tornar-se-ão perigosos.

# Estratégias de Combate à Resistência



## Uso Consciente pelo Paciente

Seguir rigorosamente a prescrição médica. Não interromper o tratamento prematuramente. Nunca utilizar antibióticos sem receita médica.

## Prescrição Responsável

Médicos devem prescrever apenas quando necessário. Solicitar testes microbiológicos sempre que possível. Seguir diretrizes baseadas em evidências.

## Controle na Agropecuária

Eliminação do uso como promotores de crescimento. Vacinação animal em vez de antibióticos profiláticos. Melhoria das condições sanitárias.



# Como Surge a Resistência Bacteriana



## Mutações Genéticas

Alterações no DNA bacteriano ocorrem naturalmente. Podem conferir proteção contra antimicrobianos.  
Menos comum.



## Transferência Horizontal

Bactérias trocam material genético diretamente. Plasmídeos e transposons facilitam essa transferência.  
Comum.



## Seleção Natural

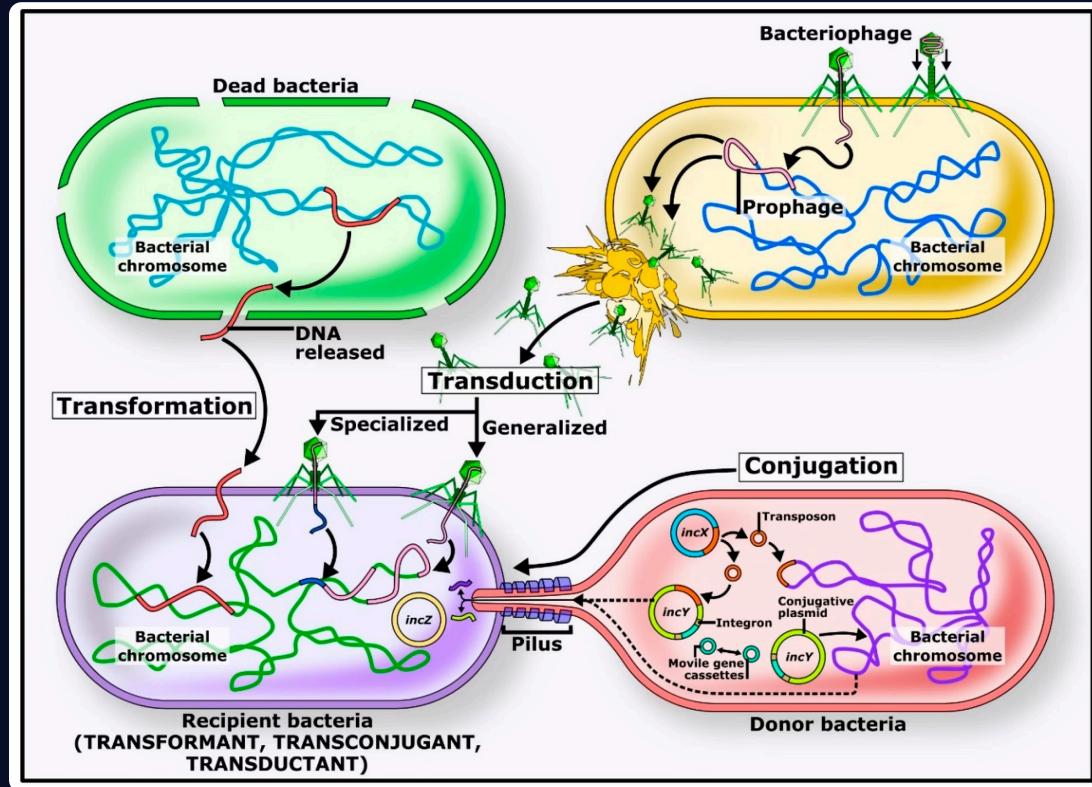
O uso de antibióticos elimina bactérias sensíveis. Permite a multiplicação das resistentes. Mais comum.



## Superbactérias

Microrganismos com múltiplos mecanismos de resistência. Extremamente difíceis de eliminar.

# Transferência de Material Genético Bacteriano



# Mecanismos de Resistência Bacteriana

## Inativação Enzimática

Enzimas bacterianas degradam ou modificam o antibiótico. Tornam-no ineficaz antes de atingir seu alvo.

## Redução da Permeabilidade

Modificações na membrana celular impedem a entrada do antibiótico. Ocorre principalmente em bactérias Gram-negativas.

## Alteração do Sítio-Alvo

Modificações nas estruturas celulares alvo do antibiótico. Impedem a ligação efetiva do medicamento.

## Bombas de Efluxo

Sistemas que expulsamativamente o antibiótico. Mantêm concentrações intracelulares baixas do medicamento.

# Inativação Enzimática de Antibióticos

## O Mecanismo

Bactérias produzem enzimas específicas. Estas degradam a estrutura química do antibiótico.

β-lactamases quebram o anel β-lactâmico. Este anel é essencial para a atividade de penicilinas e cefalosporinas.

## Exemplos Clínicos

MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente à meticilina). Produz β-lactamases resistentes aos inibidores.

*Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC). Representa um grave problema hospitalar.

## Importância Clínica

Limita o uso de antibióticos β-lactâmicos. Força o uso de alternativas mais tóxicas.

As β-lactamases de espectro estendido (ESBLs) comprometem cefalosporinas avançadas.

# Prevenção da Entrada do Antibiótico

## Estrutura da Parede Celular

Bactérias Gram-negativas possuem membrana externa. Esta funciona como barreira adicional.

Porinas são canais proteicos nesta membrana. Permitem entrada seletiva de moléculas.

## Modificação de Porinas

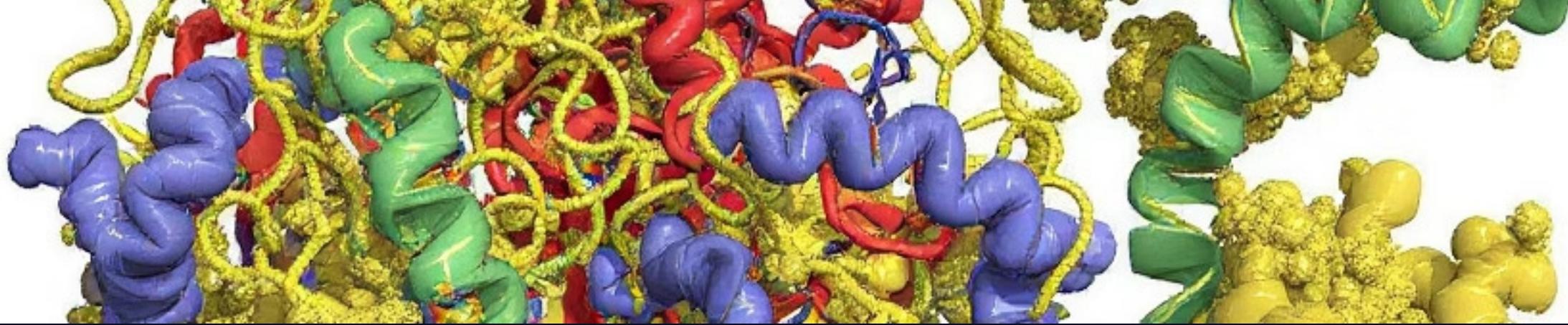
Bactérias podem alterar o número ou estrutura das porinas. Reduzem a permeabilidade aos antibióticos.

*Pseudomonas aeruginosa* frequentemente utiliza este mecanismo. Limita entrada de carbapenêmicos.

## Degradação Periplasmática

Antibióticos que atravessam a membrana externa encontram enzimas. Estas degradam o medicamento no espaço periplasmático.

Combinação letal: redução de porinas com  $\beta$ -lactamases periplasmáticas.



# Alteração do Sítio-Alvo do Antibiótico



## Princípio do Mecanismo

Antibióticos atuam ligando-se a alvos específicos. Modificações nesses alvos impedem a ligação efetiva.



## MRSA como Exemplo

*Staphylococcus aureus* modifica suas PBPs (Proteínas Ligadoras de Penicilina). PBP2a tem baixa afinidade por  $\beta$ -lactâmicos.



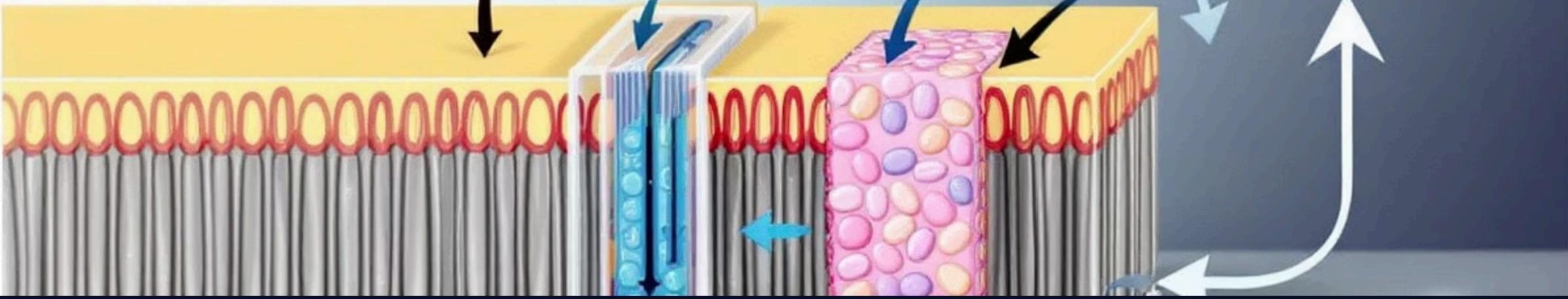
## Resistência à Vancomicina

Enterococos alteram o terminal D-Ala-D-Ala do peptidoglicano. Substituem por D-Ala-D-Lac, reduzindo afinidade ao antibiótico.



## Mutações em RNA Polimerase

Alterações na subunidade  $\beta$  conferem resistência à rifampicina. Comum em *Mycobacterium tuberculosis*.



# Bombas de Efluxo Bacterianas

## Entrada do Antibiótico

O antibiótico penetra na célula bacteriana. Atravessa a membrana celular por difusão ou transporte ativo.

## Consumo Energético

As bombas utilizam energia (ATP ou gradiente de prótons). Este gasto energético permite a expulsão ativa do antibiótico.



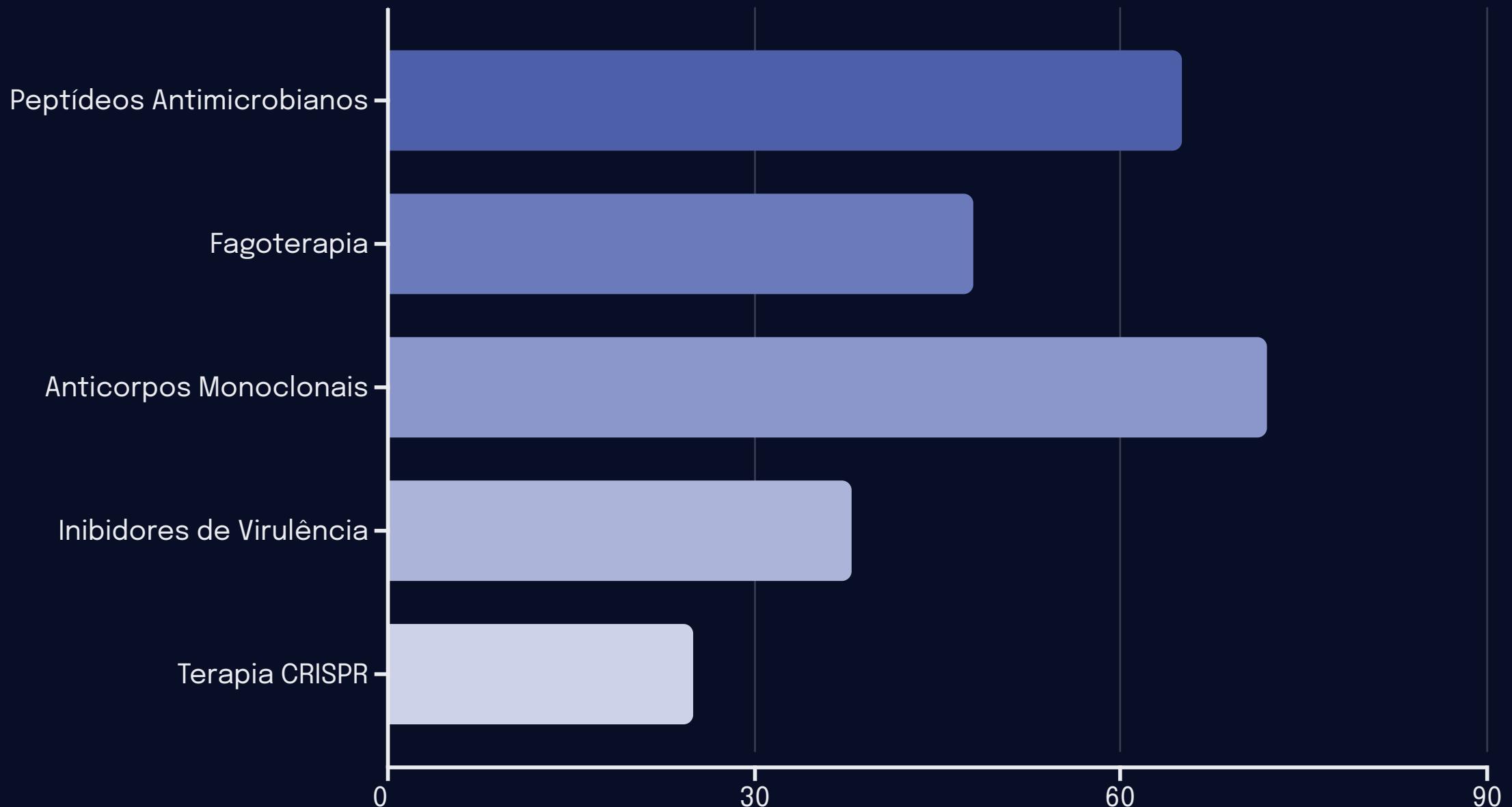
## Reconhecimento pela Bomba

Proteínas transportadoras reconhecem o antibiótico. Possuem ampla especificidade para diferentes classes de antimicrobianos.

## Expulsão do Antibiótico

O antibiótico é ejetado antes de atingir concentrações efetivas. Reduz significativamente a eficácia antimicrobiana.

# Novas Abordagens Antimicrobianas



Novas estratégias focam em alvos específicos. Fatores de virulência bacteriana e células persistentes são prioridades.

Abordagens alternativas ganham destaque. Peptídeos antimicrobianos naturais e fagoterapia apresentam resultados promissores.