

# Antimicrobianos: Resistência Bacteriana

Prof. Marcio Dias

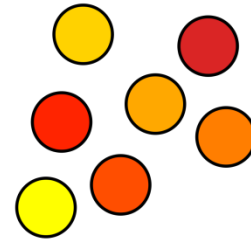


# Resistência

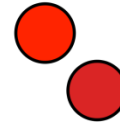
- Capacidade adquirida de resistir aos efeitos de um agente quimioterápico, normalmente que um organismo é sensível.
- Como eles adquiriram:
  - Desenvolver mecanismos para se proteger do próprio antibiótico que ele sintetizou
  - Adquirir por transferência horizontal de outro organismo

# Seleção e mutação

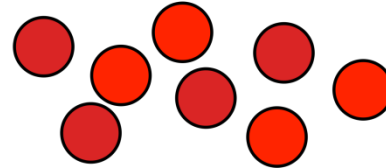
Before selection



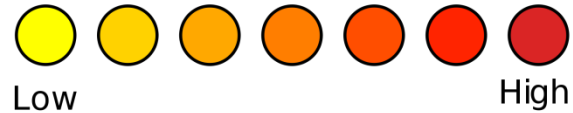
After selection



Final population



Resistance level



# Origem da Resistência a Antibióticos

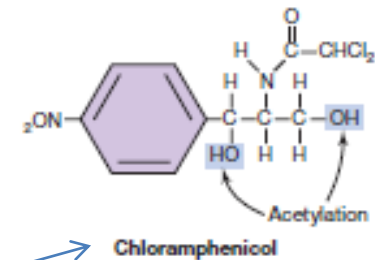
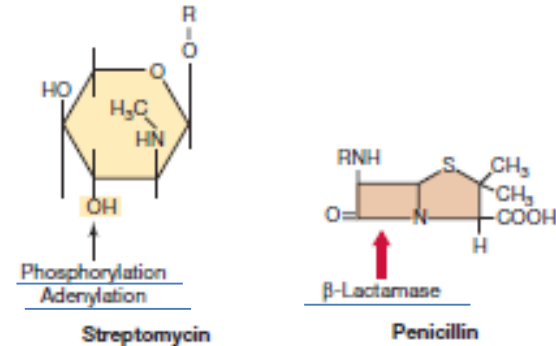
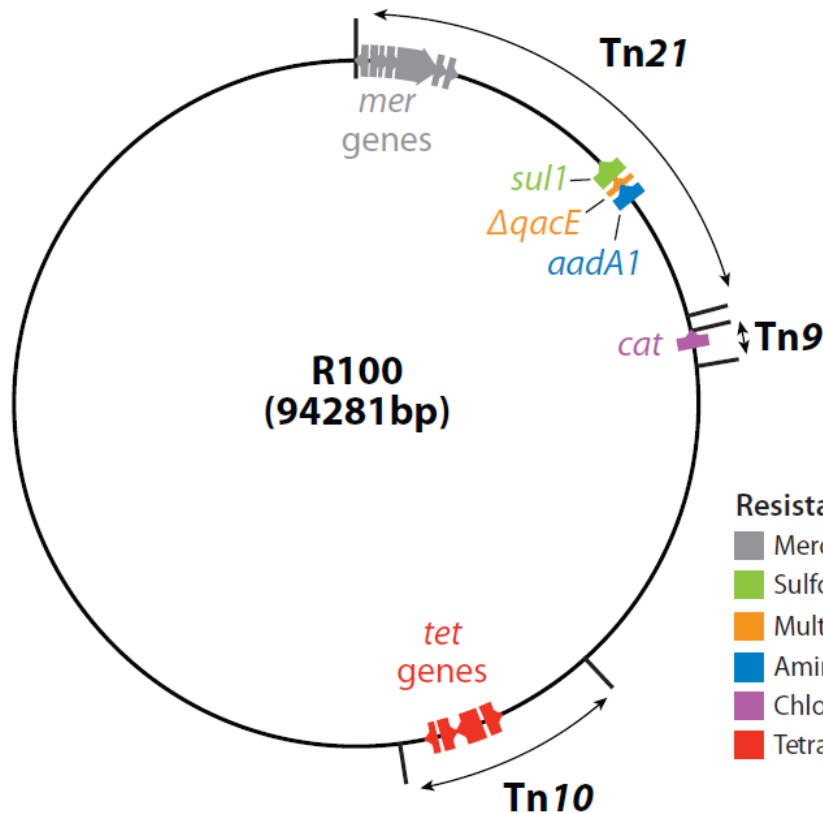
# Aspectos Relacionados à Resistência aos Antibióticos em Bactérias

## **Origem da Resistência**

-  **resistência cromossomal**
-  **resistência plasmideal**

# Cepas Bacterianas Isoladas a partir de Espécimes Clínicos

- Os genes de resistência estão frequentemente em plasmídeos R e não no cromossomo



Estreptomicina, neomicina, canamicina, espectinomicina  
 -Estruturas similares  
 -Enzima que as fosforilam e as inativam

# Mecanismo de Resistência Mediados pelo Plasmídeo R

- Maioria das cepas resistentes isoladas de pacientes apresentam o plasmídeo R
- Geralmente carregam genes que modificam ou inativam o fármaco
- Combinação de um plasmídeo F com elementos transponíveis

# Mecanismos de Resistência

## Existem 7 Mecanismos Principais de Resistências

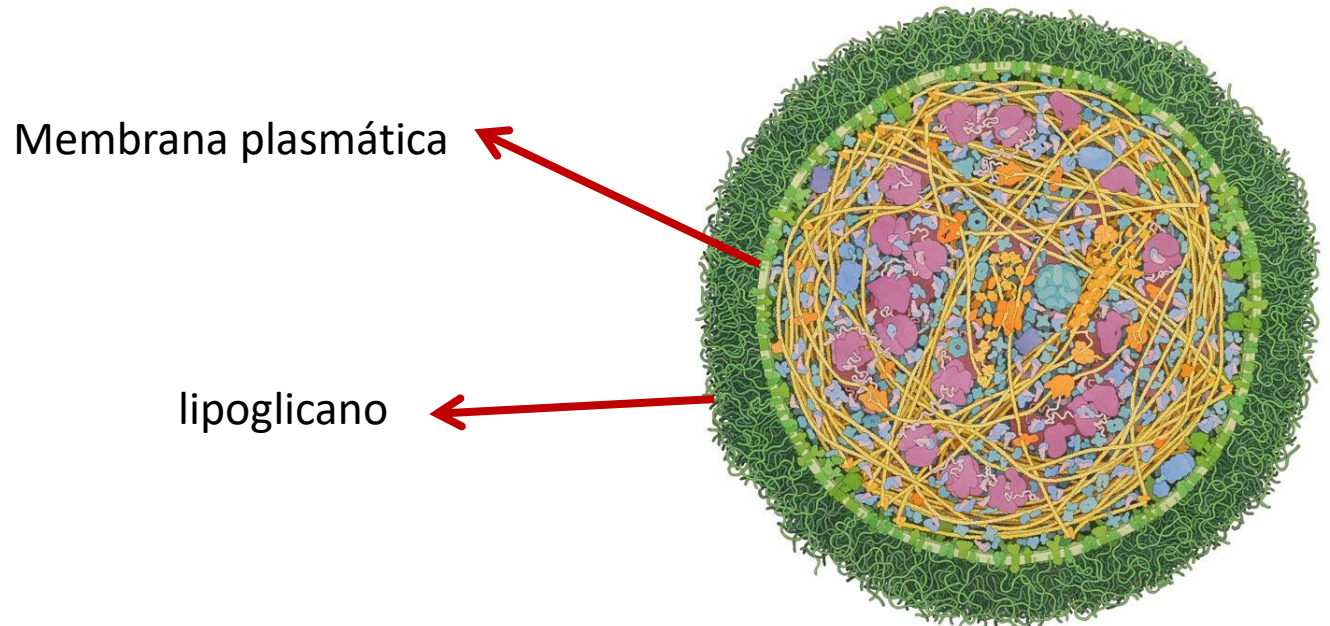
1. Naturalmente resistentes
2. Antibiótico é Impermeável
3. Modifica o Antibiótico para uma forma Inativa
4. Modificar o alvo do antibiótico
5. O organismo pode desenvolver uma via com resistência bioquímica
6. O organismo pode bombear o antimicrobiano para fora da célula
7. Alteração na expressão do alvo do antimicrobiano



# Mecanismos de Resistência

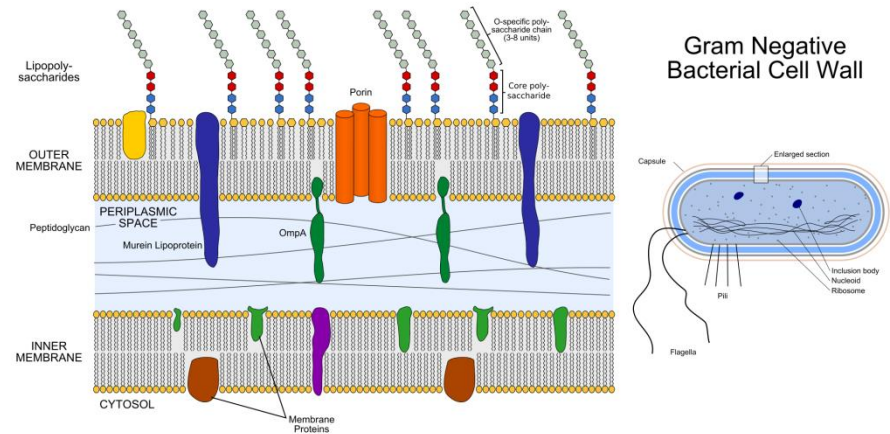
## 1. Naturalmente resistentes

- Organismos desprovidos da estrutura inibida pelo antibiótico
- Micoplasmas (desprovidos de parede celular) – resistente a penicilina

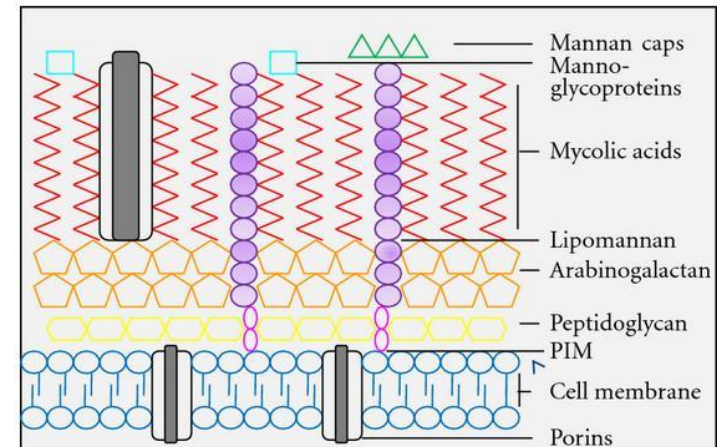


## 2 . Alteração na permeabilidade de membrana

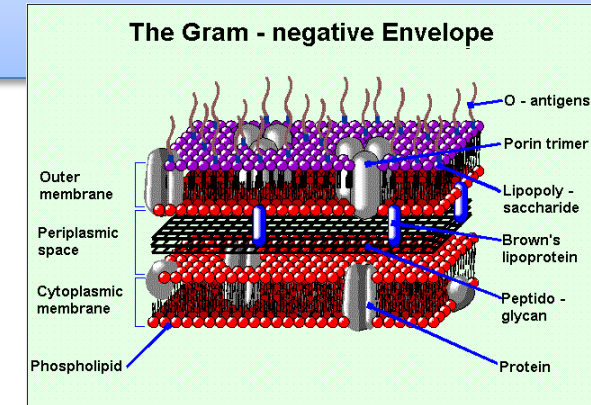
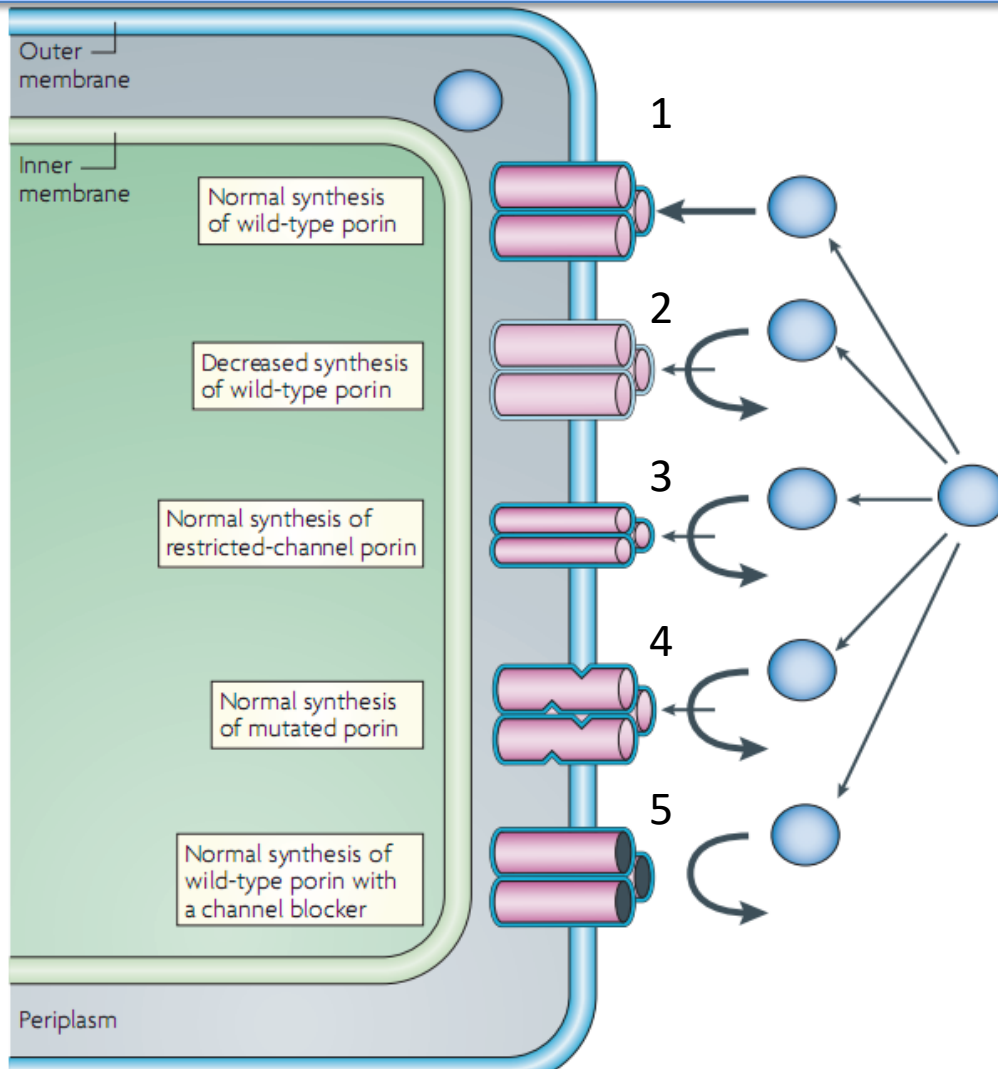
- Bactérias Gram negativas
- Impermeáveis a penicilina G



- *Mycobacterium tuberculosis*
- Presença de parede composta por ácidos micólicos



## 2. Alteração na permeabilidade de membrana



**Diminuição da expressão de OmpF leva a resistência a:**

quinolonas  
tetraciclina  
cloranfenicol  
 $\beta$ -lactâmicos

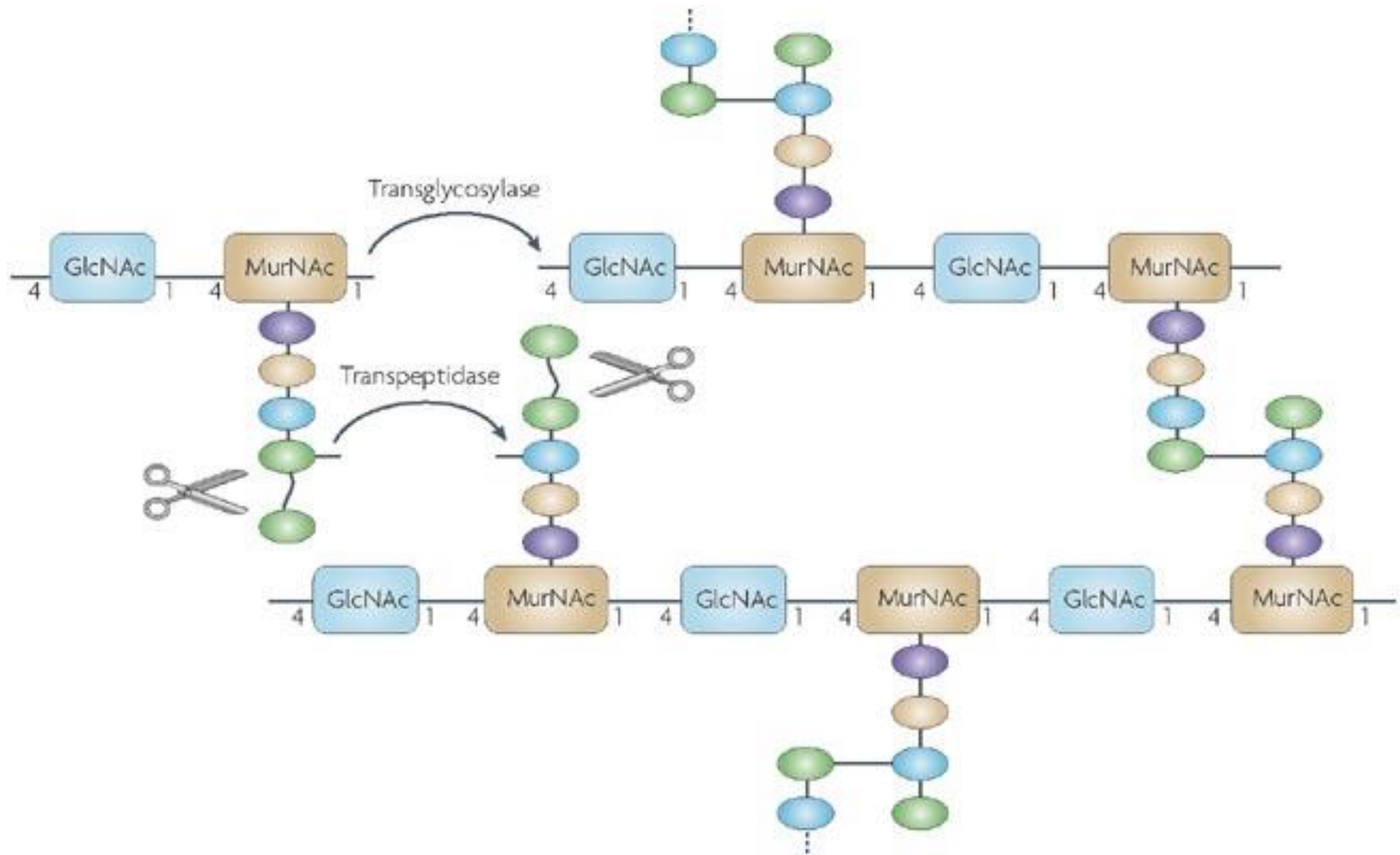
OmpF – proteína de transporte passivo localizado na membrana externa  
Transporte de pequenas moléculas (600-700 Da)

# Mecanismos de Resistência

## *3. Modifica o Antibiótico para uma forma Inativa*

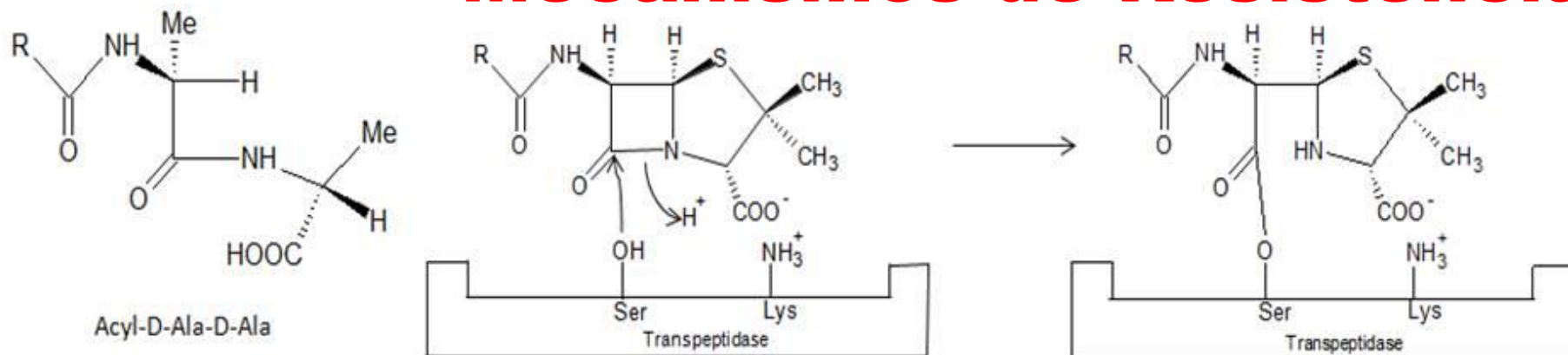
- Vários estafilococos contêm  $\beta$ -lactamases, enzima que cliva o anel  $\beta$ -lactâmico da maioria das penicilinas

# Mecanismos de Resistência



# Mecanismos de Resistência

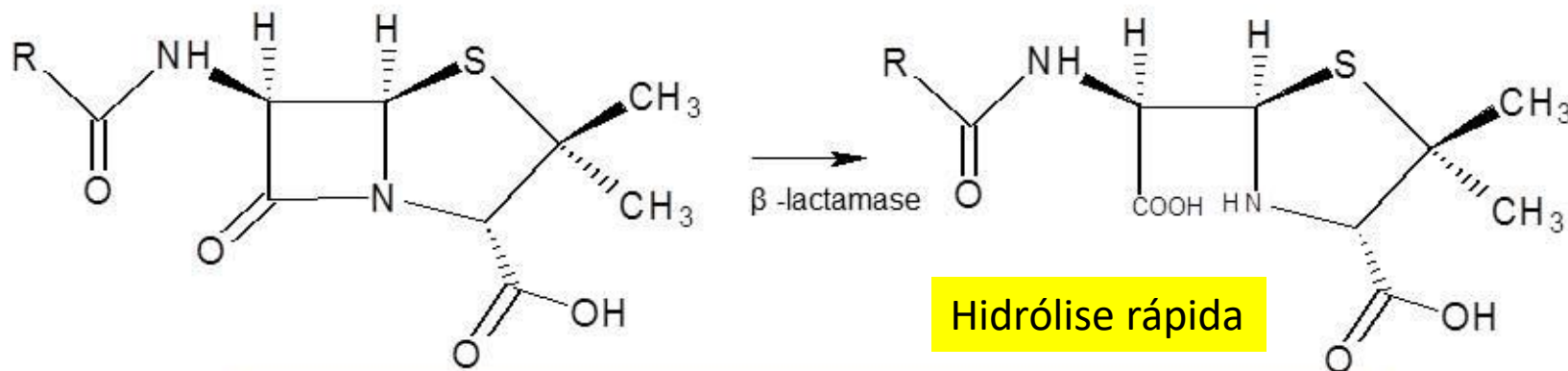
## Mechanism of Action of Penicillin



• Inhibit formation of peptidoglycan cross links in the bacterial cell wall.  
•  $\beta$ -lactam moiety mimics D-Ala-D-Ala moiety, binds to transpeptidase that links peptidoglycan molecule in bacteria.

• Peptidoglycan unable to link with each other, peptidoglycan cross link is inhibited, cell wall weakens, cell cytolyses when bacteria divides.

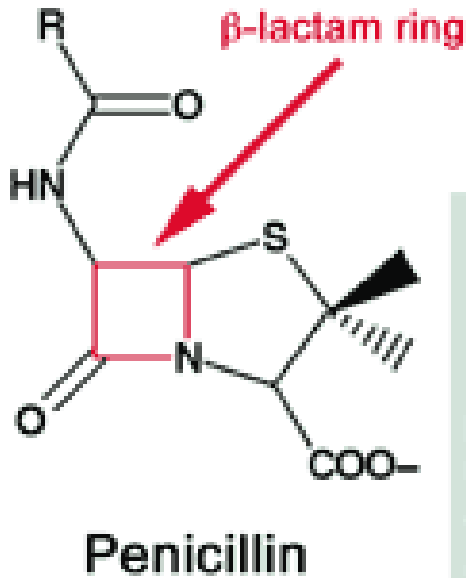
## Mechanism of Resistance of Penicillin



Bacteria releases  $\beta$ -lactamase, which is similar in structure to transpeptidase, has serine residue in active site, it opens up  $\beta$ -lactam ring of penicillin to form ester link to the structure. Penicillin is inactivated before reaches cell membrane.

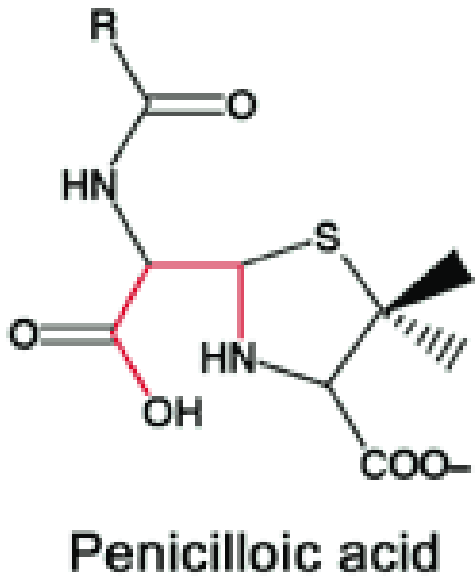
\*This Mechanism of Action and Resistance also applies to Cephalosporin

# Penicillin Resistance

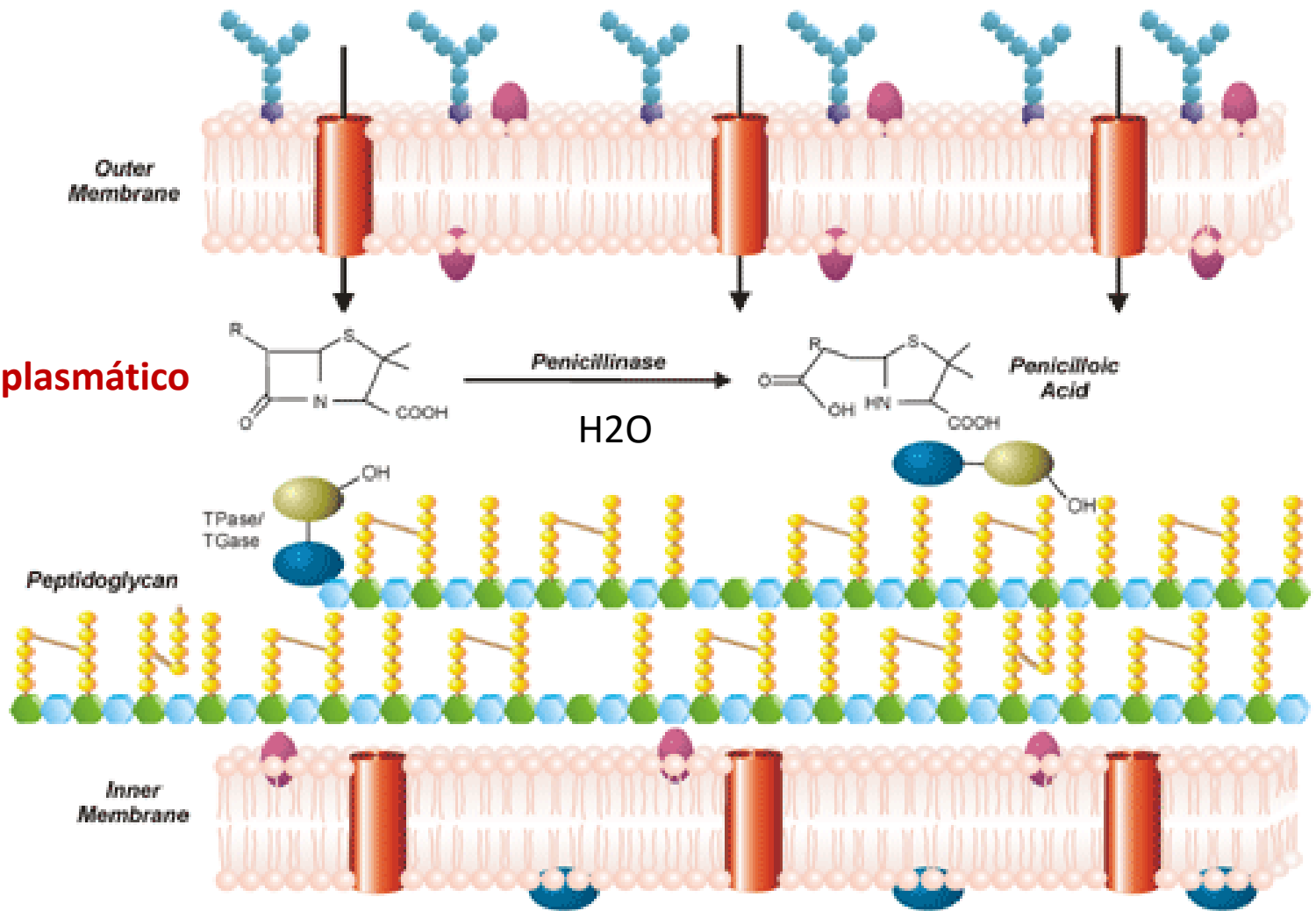


$\beta$ -lactamase

$\beta$ -lactamase breaks a bond in the  $\beta$ -lactam ring of penicillin to disable the molecule. Bacteria with this enzyme can resist the effects of penicillin and other  $\beta$ -lactam antibiotics.



# Resistência Mediada por Enzimas Inativadoras

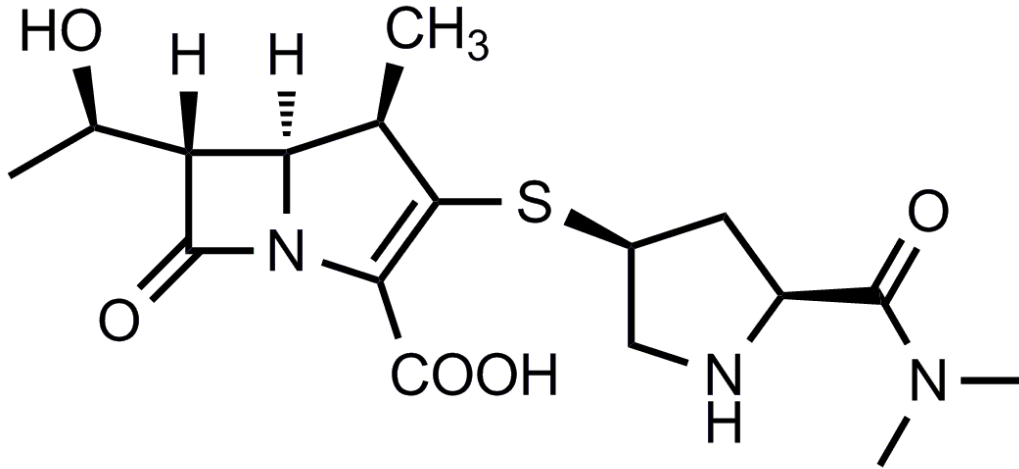


**Espaço periplasmático**



# Inibidores de Beta-lactamases

Substratos lentos de Beta lactamases

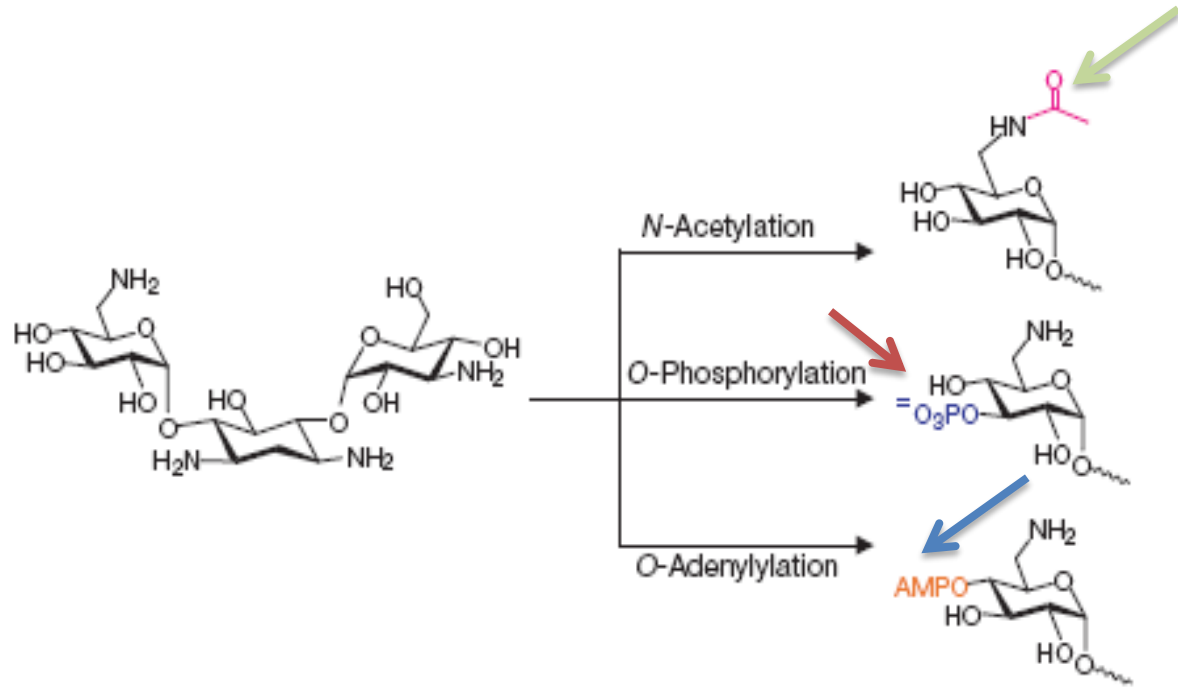


**meropenem**

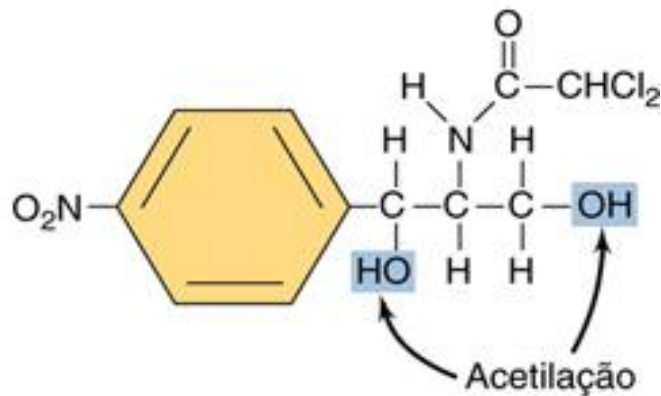
Não interagem com as PBPs.

## b. Resistência Mediada por Enzimas Inativadoras

Aminoglicosídeos



Clorafenicol



# Mecanismos de Resistência

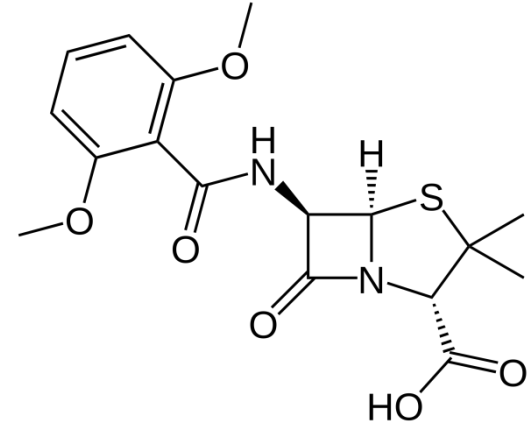
## 4. Modificar o alvo do antibiótico

- Resistência a Beta lactâmicos em *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus*
- Metilação do de adenina do rRNA 23S da subunidade 50S do ribossomo bacteriano
- Reprogramação da síntese da parede celular em *S. aureus* e *S. pneumoniae*

# Resistência a metilicina em *S. aureus*

## Surgimento dos MRSA

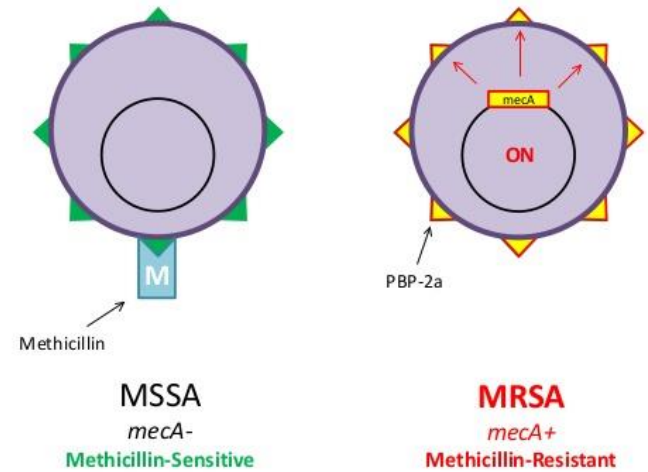
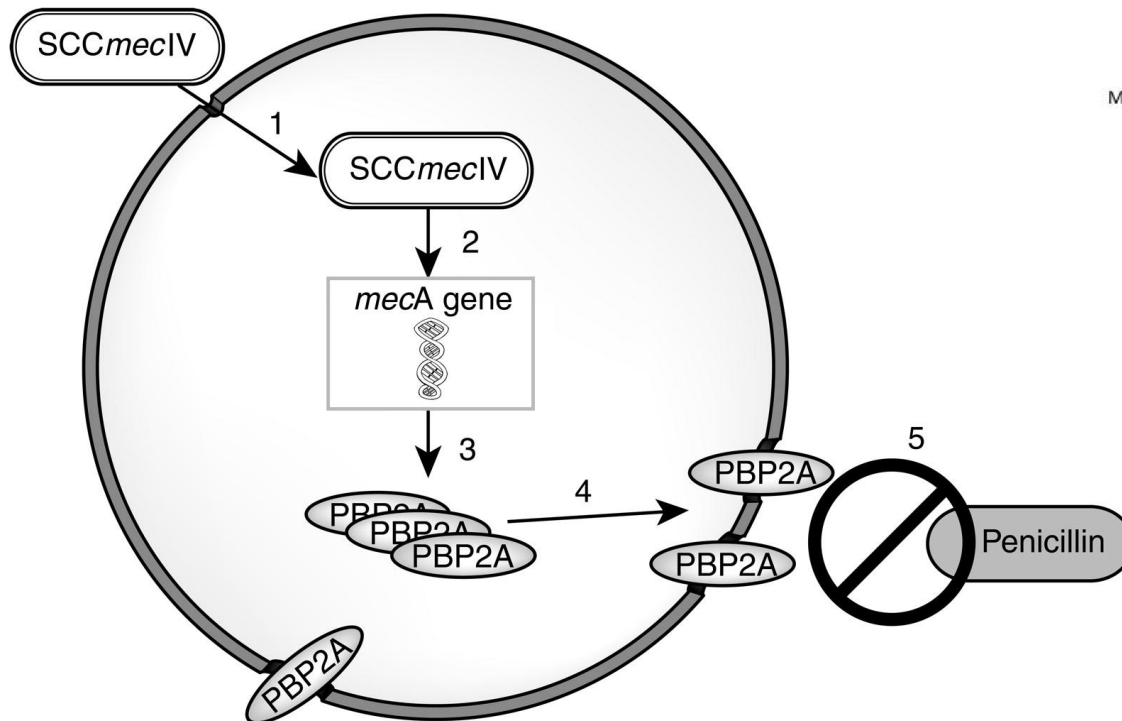
- MRSA é resistente a praticamente todos os beta lactâmicos
- Grave problema em centros de queimaduras
- Responsável por mais de 90% dos isolados clínicos de resistência
- Codifica a MecA (PBP2A) – uma PBP diferenciada de alto peso molecular
- MecA apresenta uma baixa afinidade por beta-lactâmicos e alta por peptidoglicano



# Resistência a meticilina em *S. aureus*

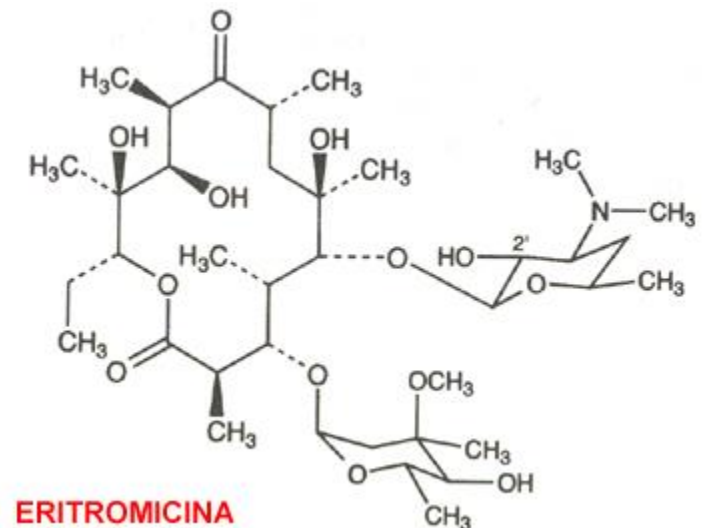
## *mecA*

*mecA*-encoded Methicillin Resistance

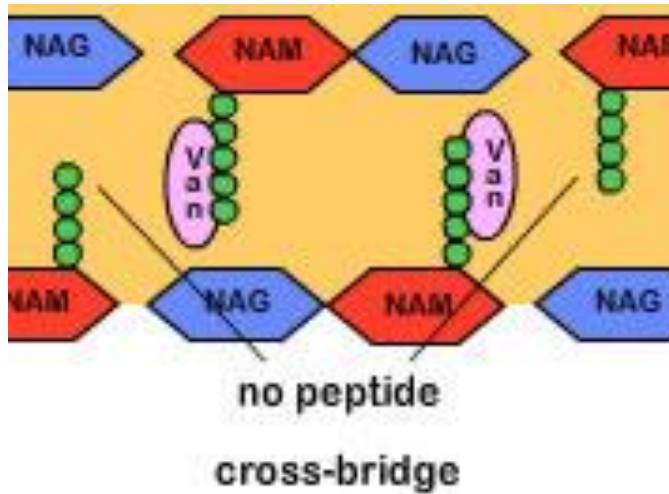


# Metilação do rRNA 23S causa resistência à macrolídeos

- monometilação ou dimetilação do grupo N6 do amino grupo exocíclico A2058
- metiltransferase chamada ERM
- Esta metilação não interfere na atividade da peptidiltransferase
- Enzima presente no *Saccharopolyspora erythraea*

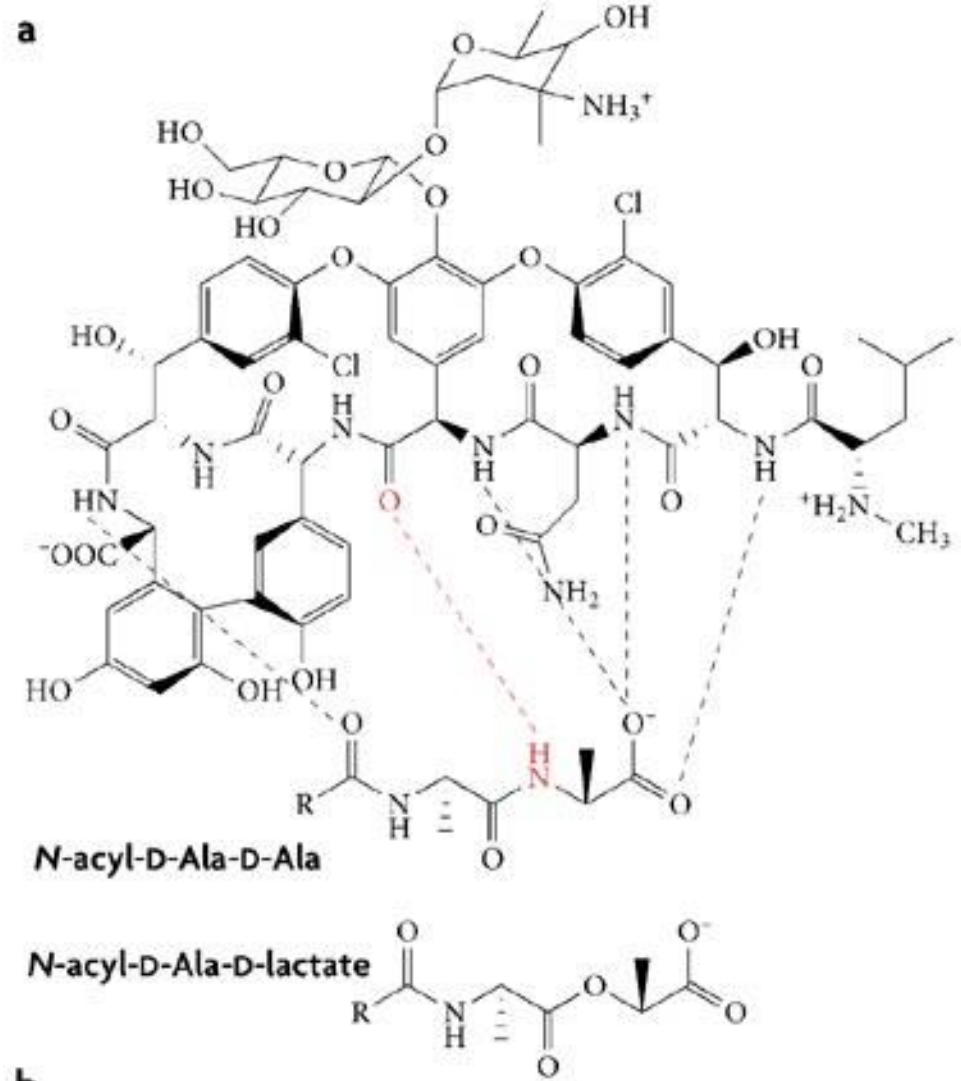


# Mecanismo de resistência a vancomicina em estafilococos



-Substituição dos resíduos D-Ala –D-Ala por D-Ala-D-lactato

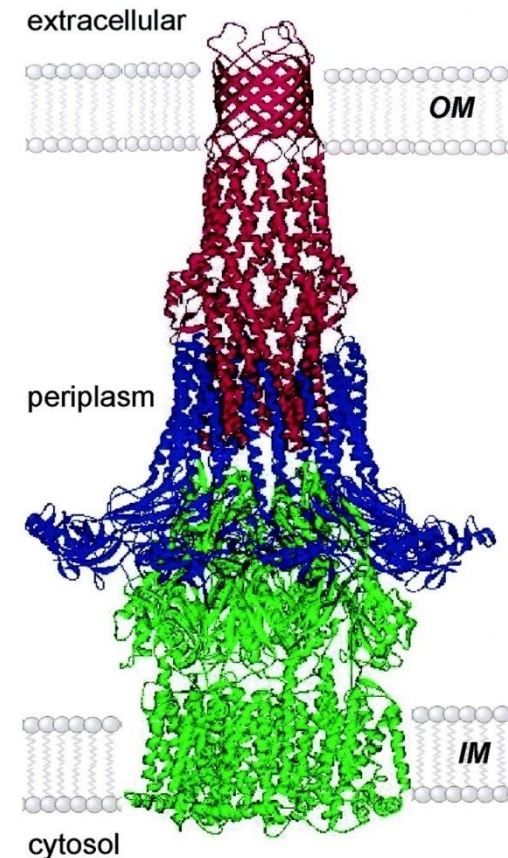
-Reprogramação da biossíntese do polipeptídeo glicano por plasmídeo contendo proteínas VanH, VanA e VanX



# Mecanismos de Resistência

## 6. Bombear o antibiótico para fora (efluxo)

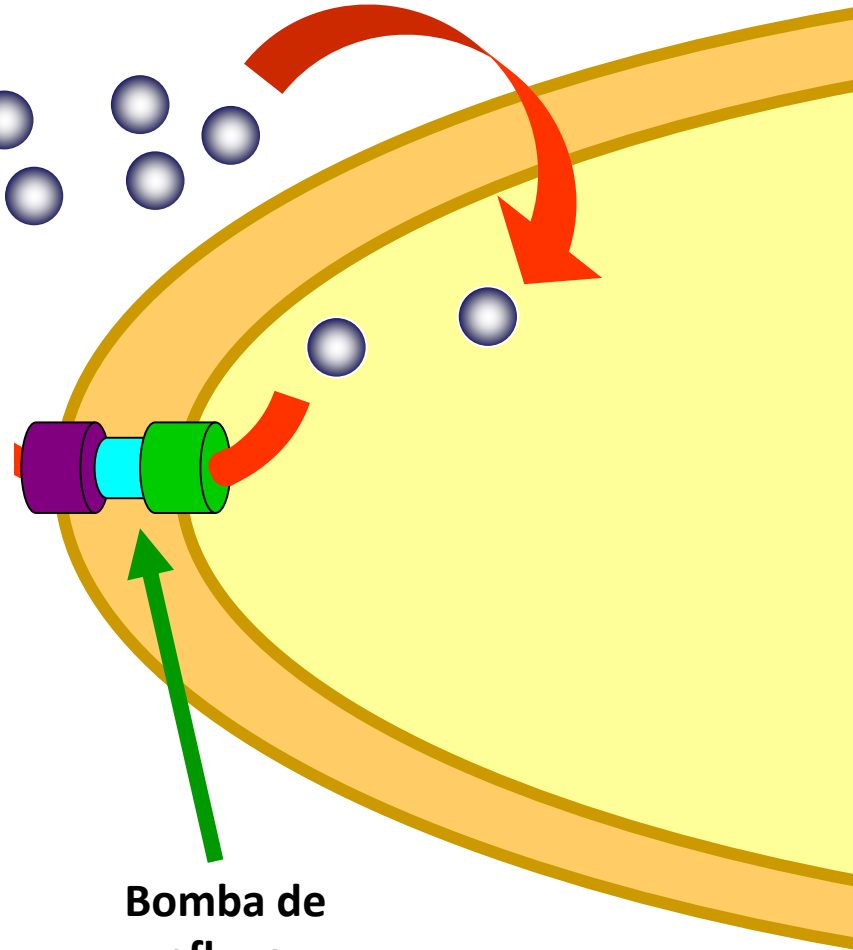
- Bombas de efluxo são proteínas transmembrânicas que podem atuar no exporte de antimicrobianos contra um gradiente de concentração;
- relatado para antibióticos beta-lactâmicos, macrolídeos, fluoroquinolonas e tetraciclinas
- as bombas podem ser de especificade estreita ou ampla
- Pseudomonas aeruginosa* é intrinsicamente insensível a antibióticos
- Aquisição por genes em plasmídeos ou transposons





# Mecanismo de Resistência por Sistema de Efluxo

Antibiótico

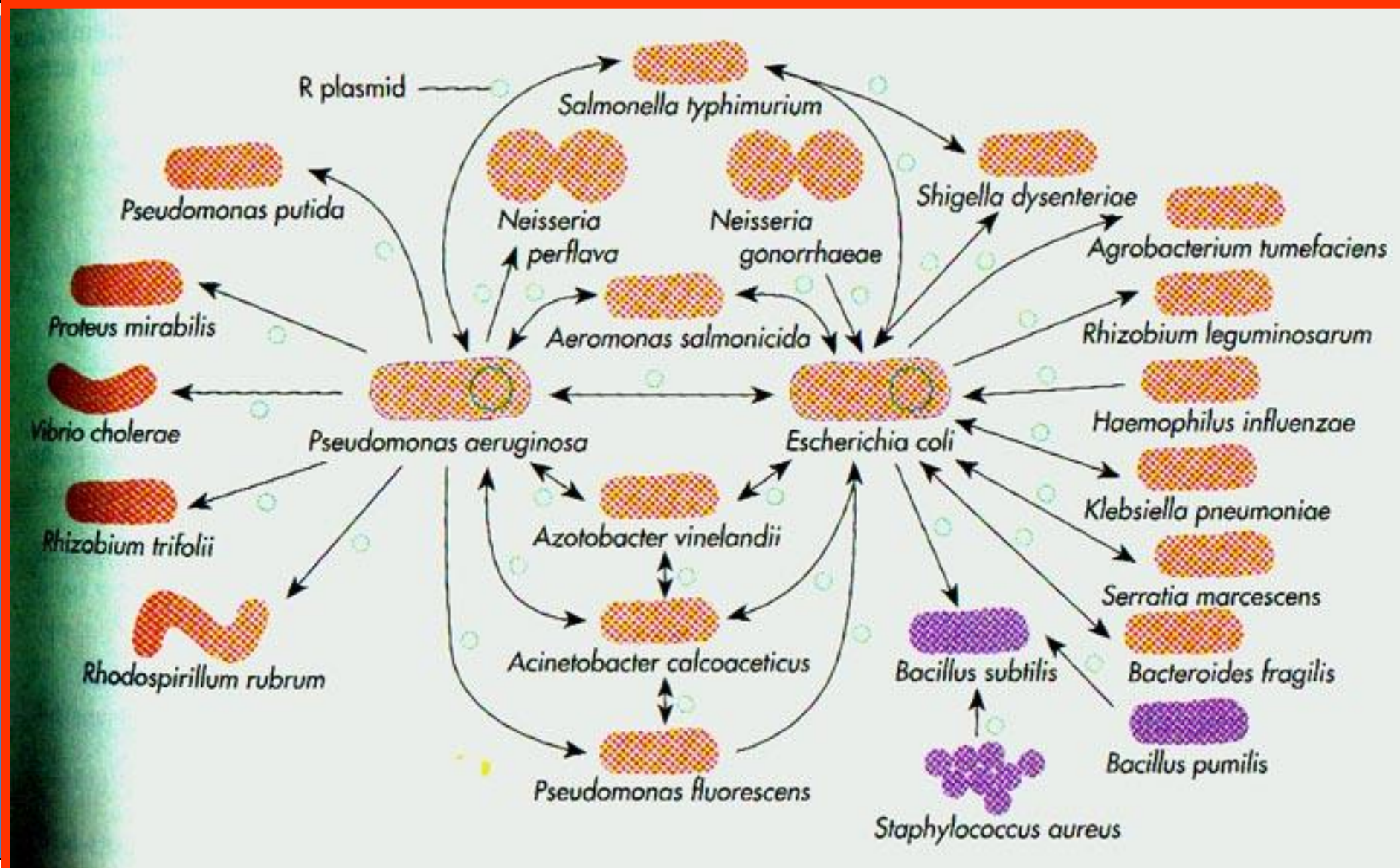


Bomba de efluxo

- Aumento da síntese destas bombas de efluxo
- Sistemas de múltiplos componentes de membrana;
- Transporte de substratos para fora da célula;
- Transporte ativo;

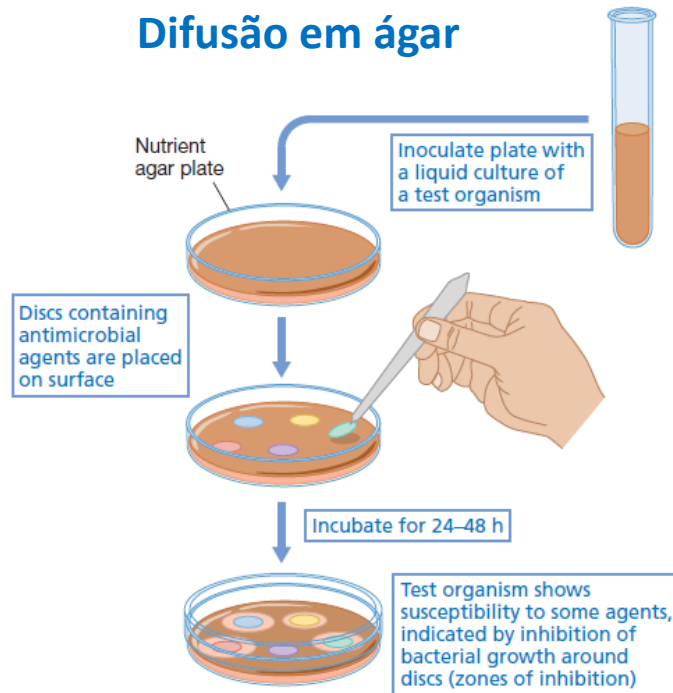
Ex: Transportadores do tipo ABC.

# Transmissão horizontal da resistência bacteriana



# Testes Clínicos de Cepas Bacterianas isoladas a partir de Espécimes Clínicos

- Ampla resistência aos antibióticos atuais
- Contínuo surgimento de novas cepas resistentes
- Faz dois testes



**MIC-**  
**Concentração mínima de antibiótico**



# Métodos para reduzir o problema de resistência

- Uso de doses altas e em um período adequado para não favorecer o surgimento de cepas mutantes resistentes
- Uso combinado de dois antibióticos não relacionados
- Antibiótico combinado – antibiótico combinado com um inibidor da enzima que causa a resistência. Ex. Ampicilina + inibidor da beta-lactamase
- Alguns estudos sugerem que a resistência a um determinado antibiótico pode ser perdida (sensibilidade é revertida após alguns anos) – poderia interromper e depois de alguns anos usar novamente o mesmo antibiótico
- Desenvolver novos fármacos