Antimicrobianos: Resistência Bacteriana

Prof. Marcio Dias

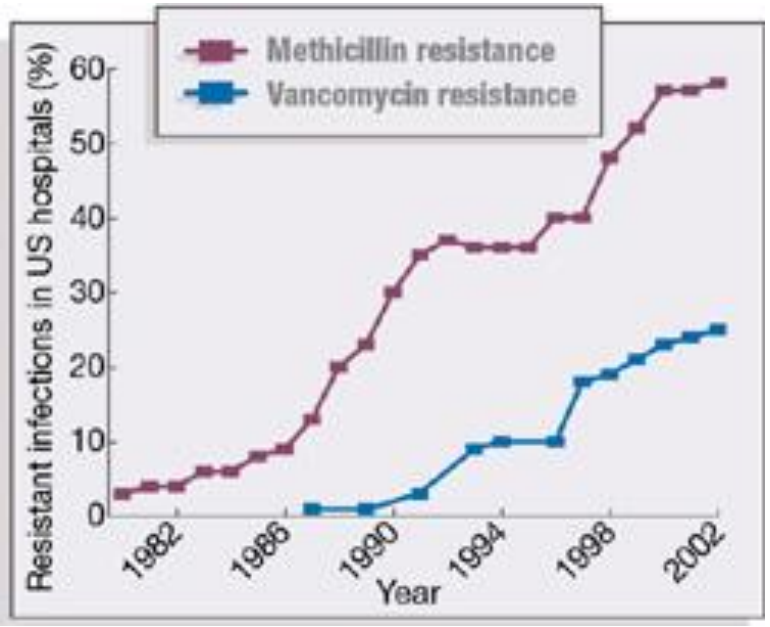


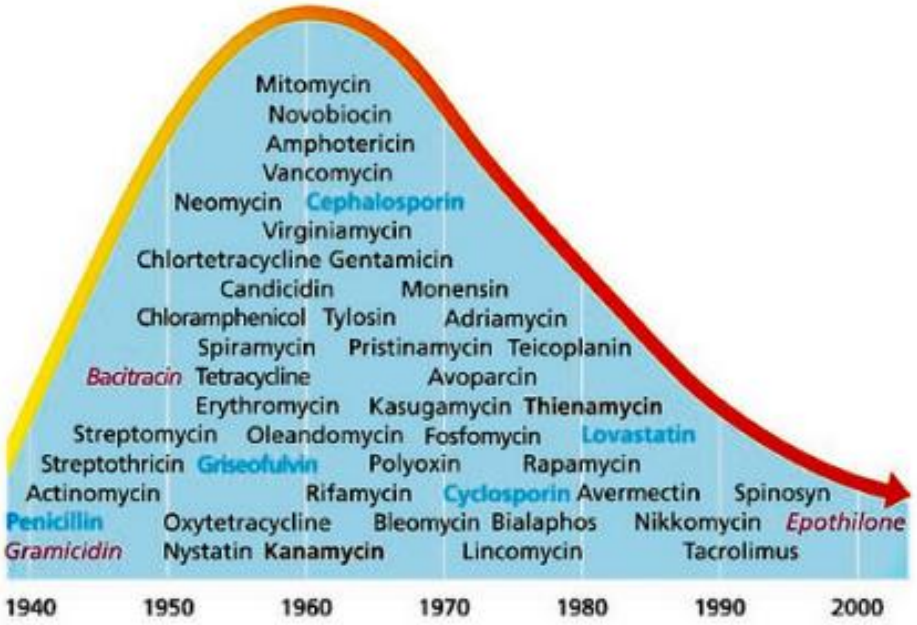
Resistência

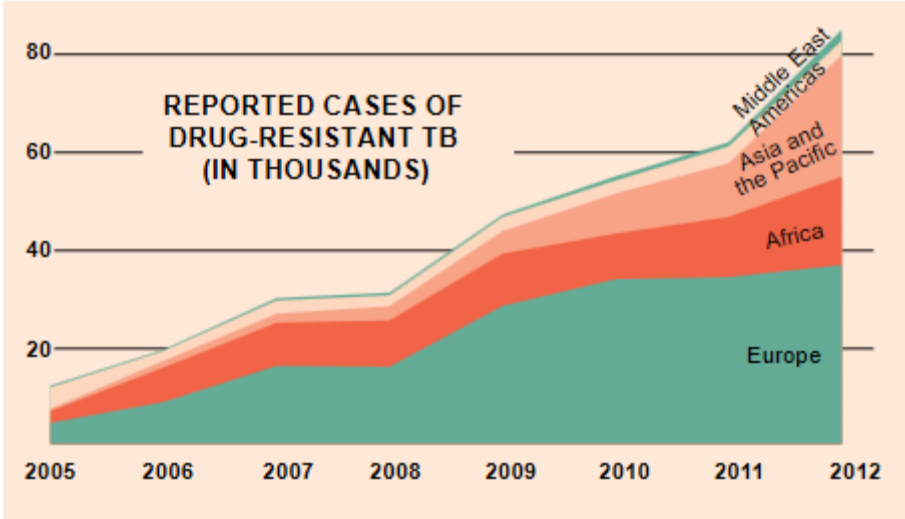
- Capacidade adquirida de resistir aos efeitos de um agente quimioterápico, normalmente que um organismo é sensível.

- Como eles adquiriram:
  - Desenvolver mecanismos para se proteger do próprio antibiótico que ele sintetizou
  - Adquirir por transferência horizontal de outro organismo

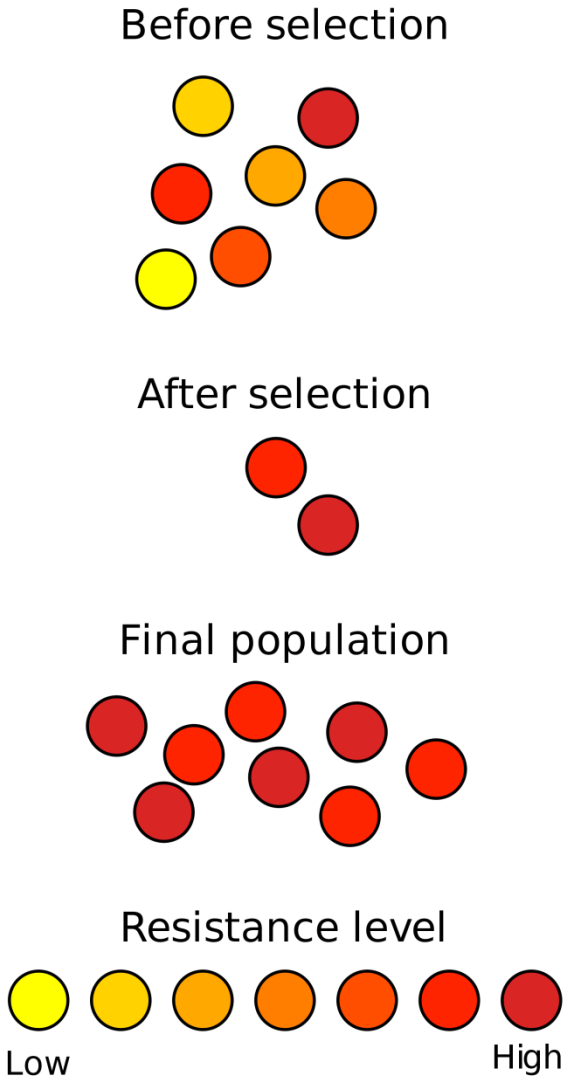
Como a resistência a antimicrobianos pode surgir





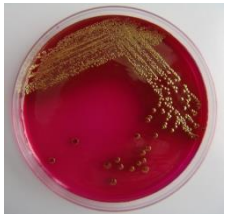


Seleção e mutação

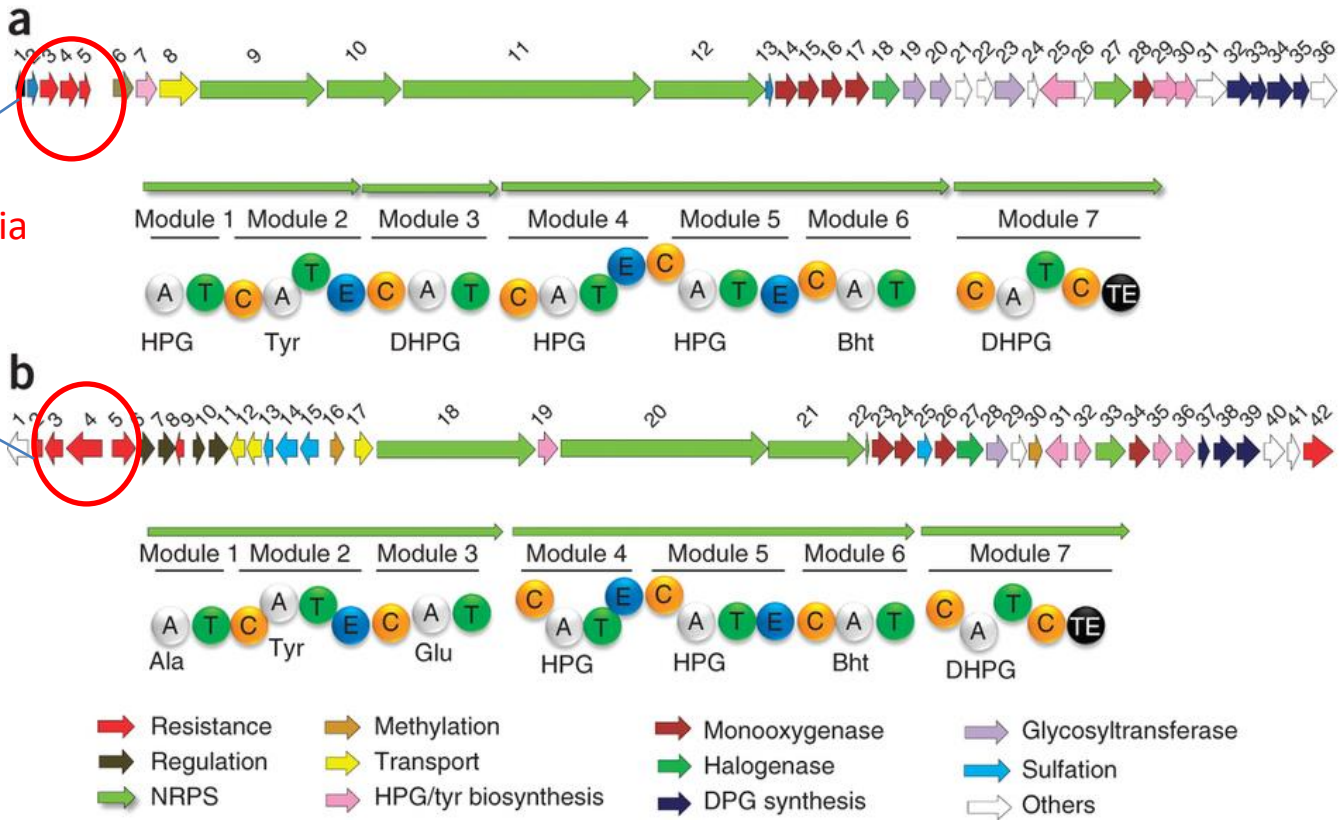




Streptomyces sp.



Transferência gênica horizontal

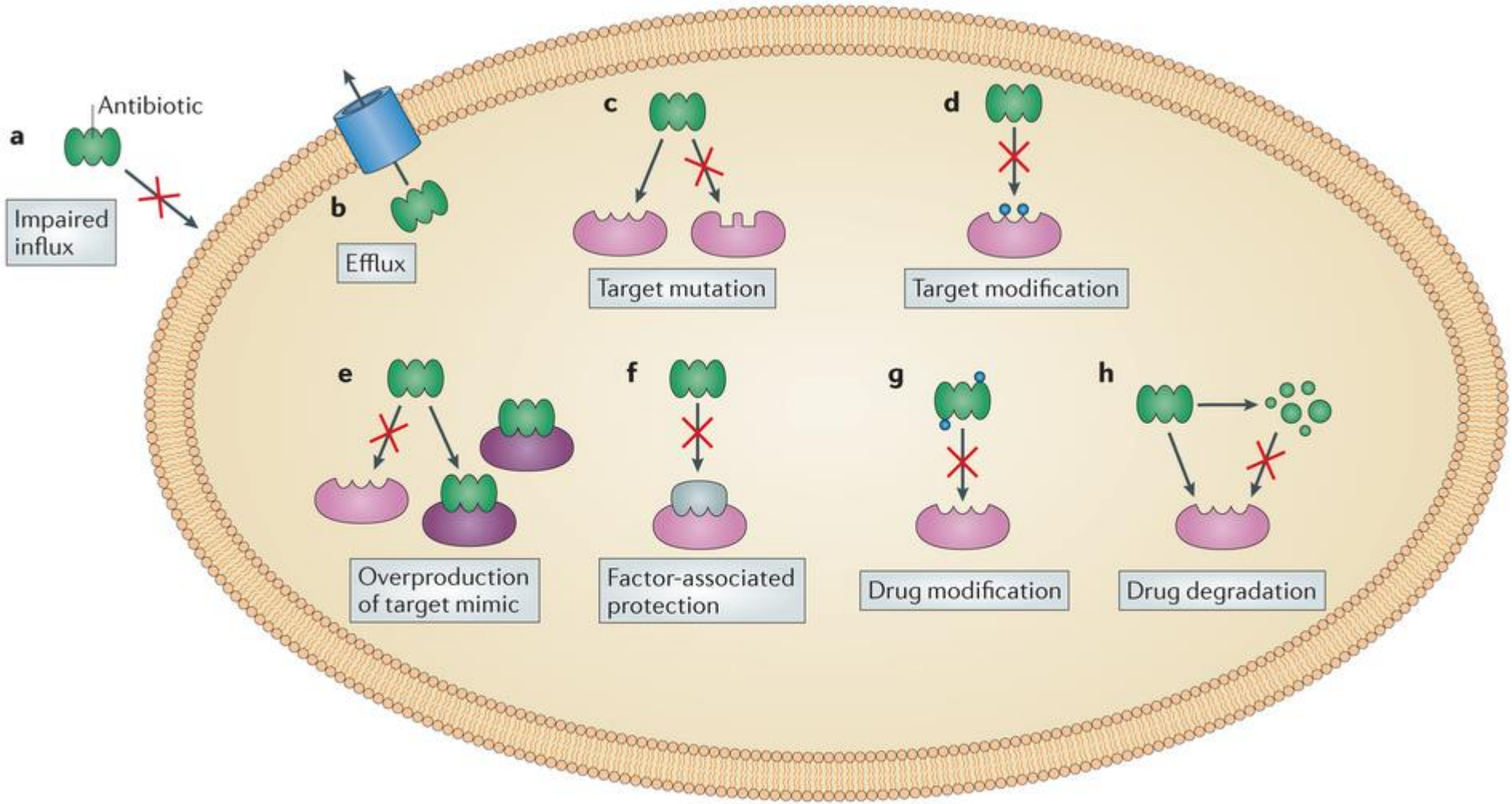


Mecanismos de Resistência

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 for a da célula
7. Alteração na expressão do alvo do antimicrobiano

Mecanismos de Resistência

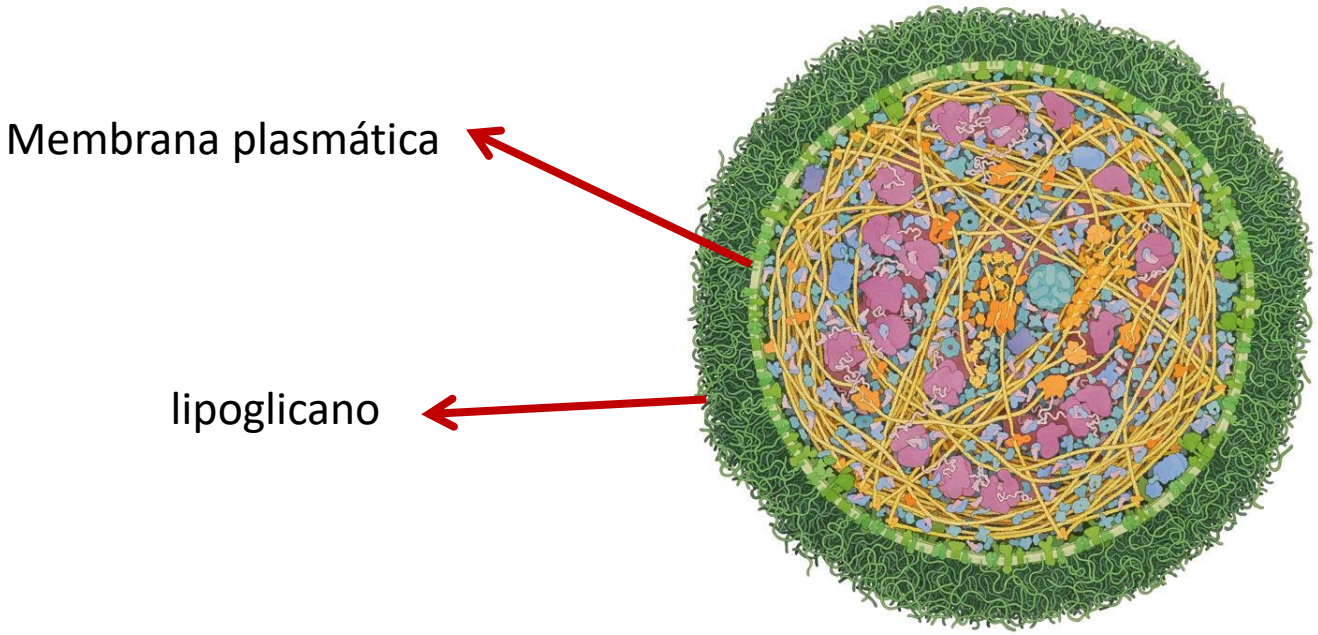


Nature Reviews | Microbiology

Mecanismos de Resistência

1. *Naturalmente resistentes*

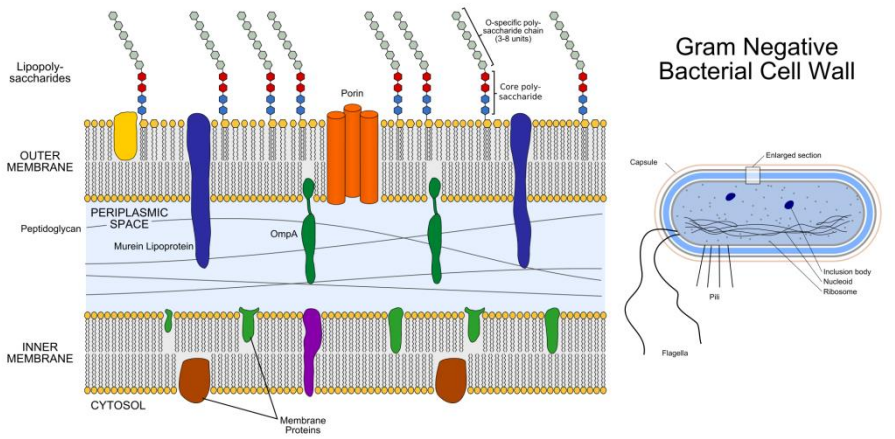
- Organismos desprovidos da estrutura inibida pelo antibiótico
  - Micoplasmas (desprovidos de parede celular) – resistente a penicilina



2 . Alteração na permeabilidade de membrana

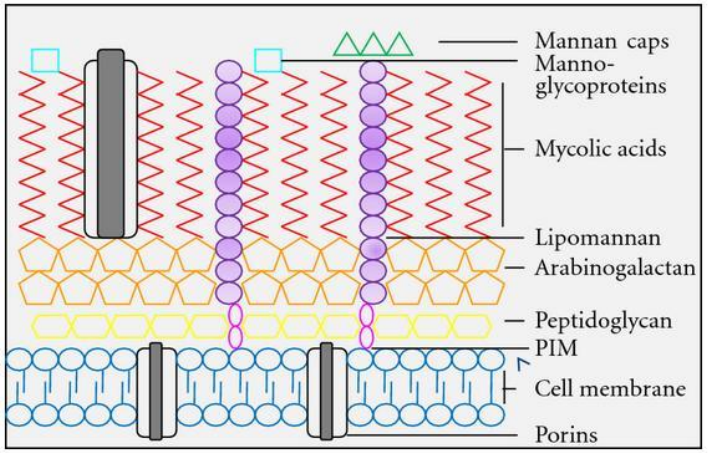
-**Bactérias Gram negativas**

-**Impermeáveis a penicilina G**

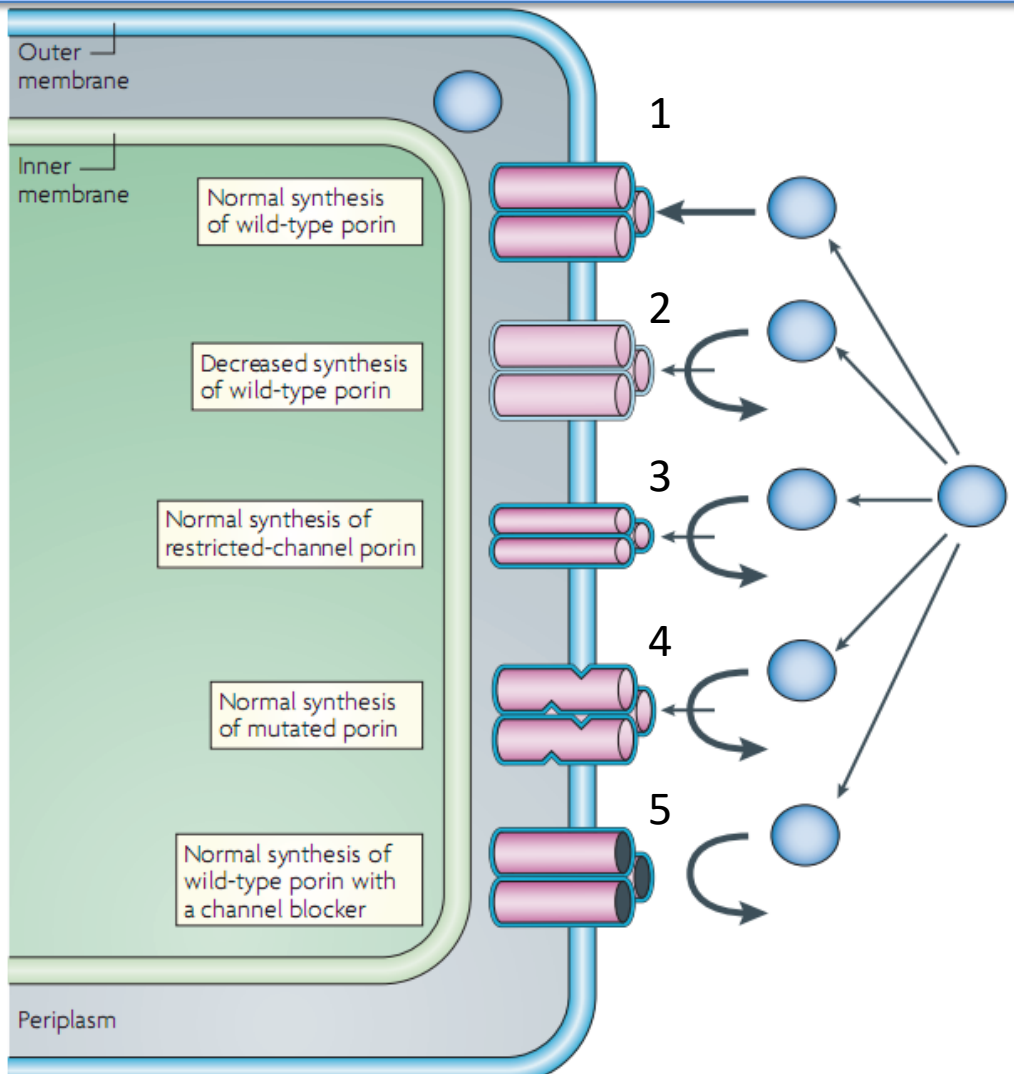


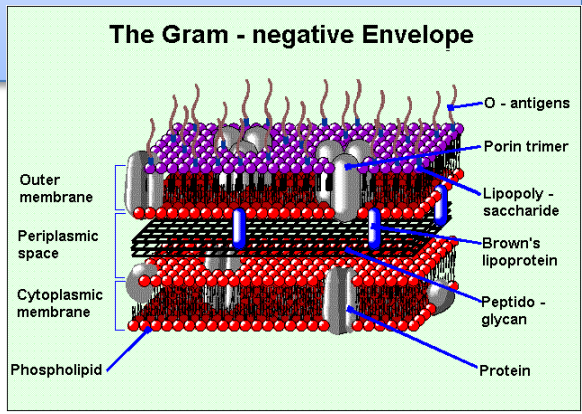
- ***Mycobacterium tuberculosis***

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



2 . Alteração na permeabilidade de membrana





Diminuição da expressão de OmpF leva a resistência a:

quinolonas

tetraciclinas

cloranfenicol

β-lactâmicos

OmpF – proteína de transporte passivo localizado na membrana externa

Transporte de pequenas moléculas (600-700 Da)

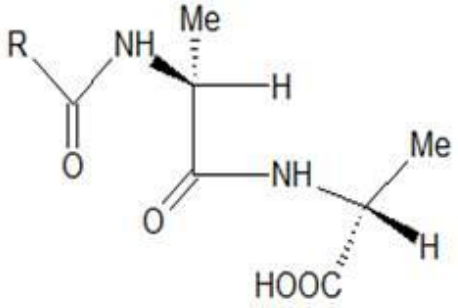
Mecanismos de Resistência

3. Modifica o Antibiótico para uma forma Inativa

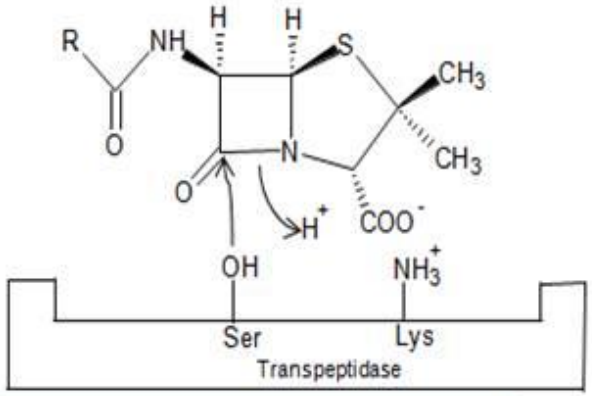
- Vários estafilococos contêm β-lactamases, enzima que cliva o anel β-lactâmico da maioria das penicilinas

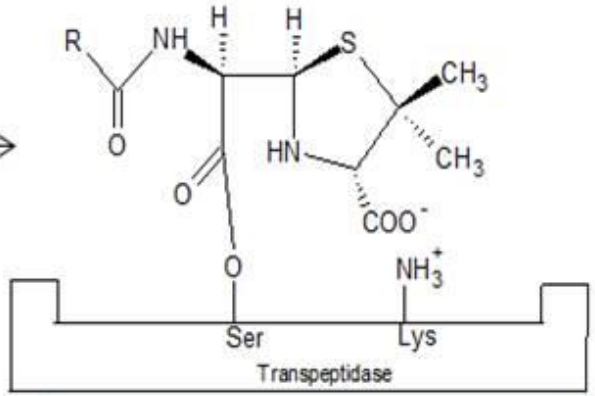
Mecanismos de Resistência

Mechanism of Action of Penicillin



Acyl-D-Ala-D-Ala

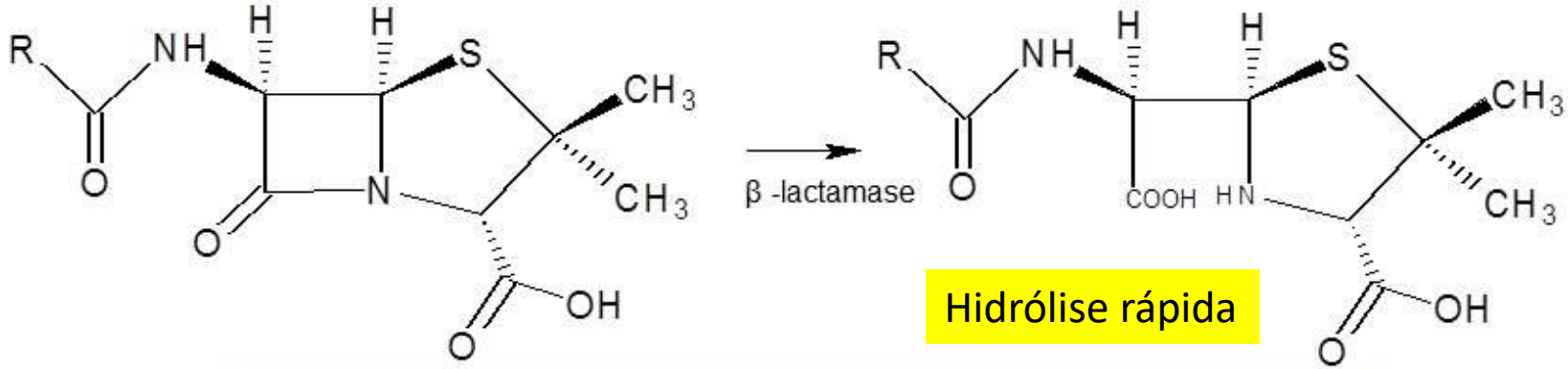




- Inhibit formation of peptidoglycan cross links in the bacterial cell wall.
- β-lactam moiety mimics D-Ala-D-Ala moiety, binds to transpeptidase that links peptidoglycan molecule in bacteria.

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

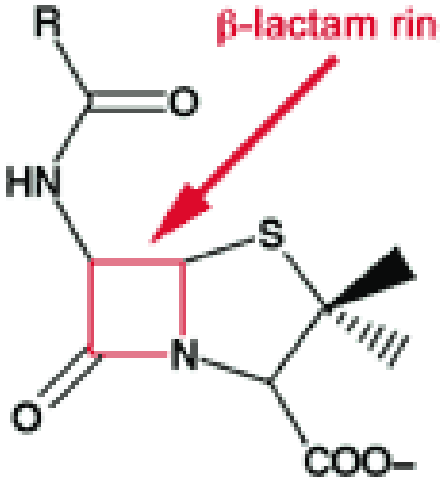
Mechanism of Resistance of Penicillin



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

*This Mechanism of Action and Resistance also applies to Cephalosporin

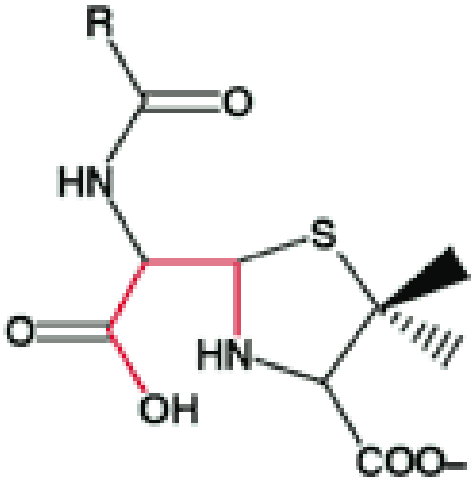
Penicillin Resistance



Penicillin

β–lactamase

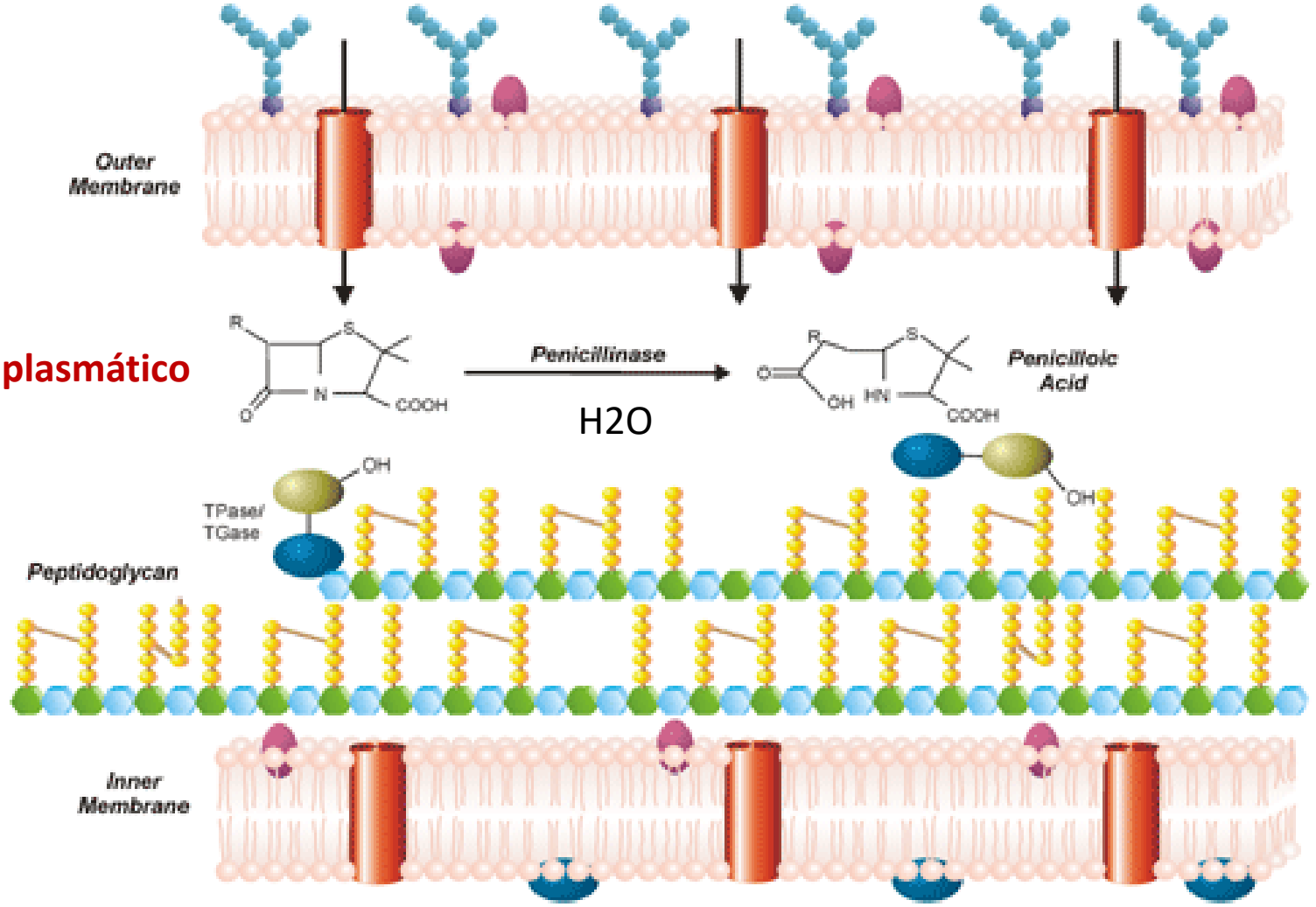
β-lactamase breaks a bond in the β-lactam ring of penicillin to disable the molecule. Bacteria with this enzyme can resist the effects of penicillin and other β-lactam antibiotics.



Penicilloic acid

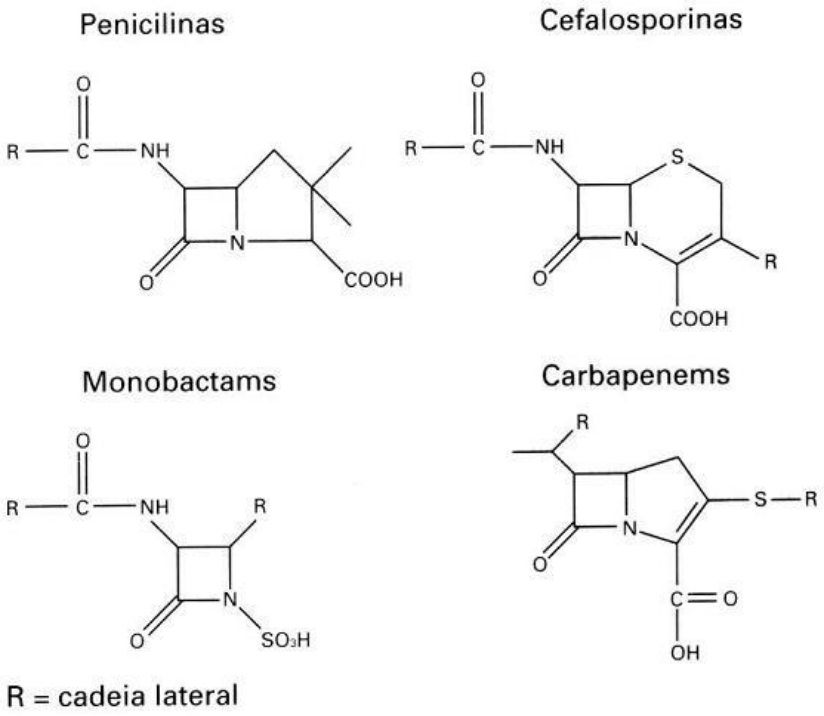
Resistência Mediada por Enzimas Inativadoras

Espaço periplasmático



Resistência Mediada por Enzimas Inativadoras

β-lactâmicos



β-lactamases

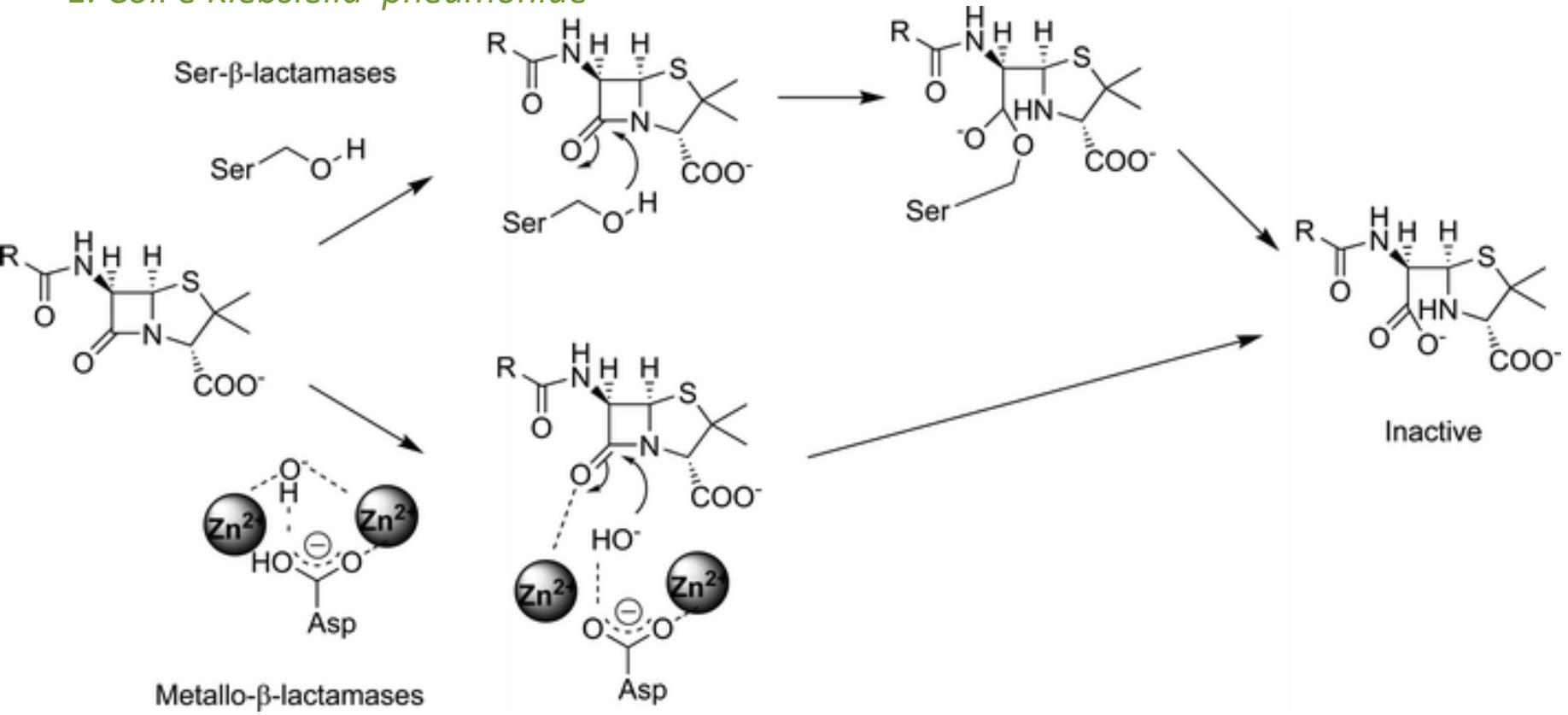
- Classe A ou grupo II: hidrolisam penicilinas e cefalosporinas
- Classe B ou grupo III: hidrolisam carbapenêmicos
- Classe C ou grupo I: hidrolisam cefalosporinas
- Classe D: hidrolisam penicilinas e cloxacilina

Metalo beta lactamase

IMPORTANTE: β-lactamases de amplo espectro ou espectro estendido (ESBL – Extended Spectrum β-lactamases) - hidrolizar penicilinas, cefalosporina de amplo espectro e monobactams

Serino X metalo Beta lactamases

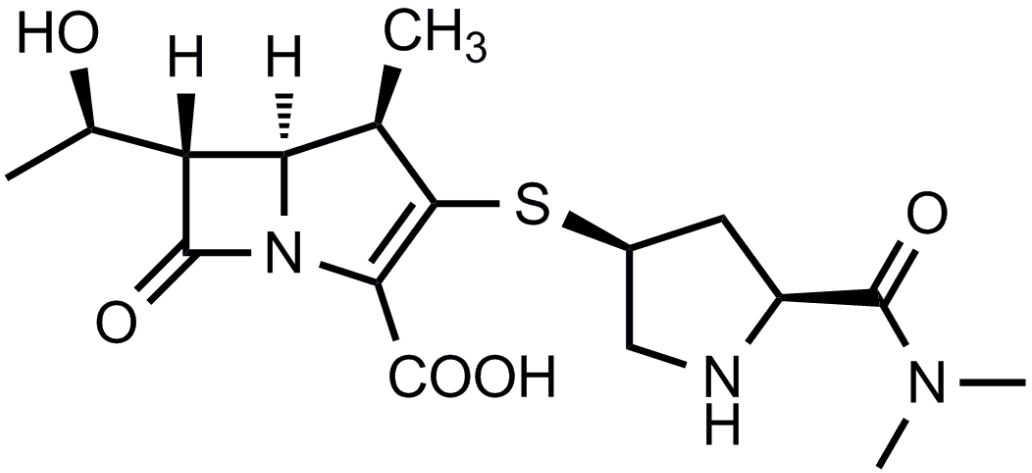
E. Coli e Klebsiella pneumoniae



Serratia marcescens e *Pseudomonas aeruginosa*

Inibidores de Beta-lactamases

Substratos lentos de Beta lactamases

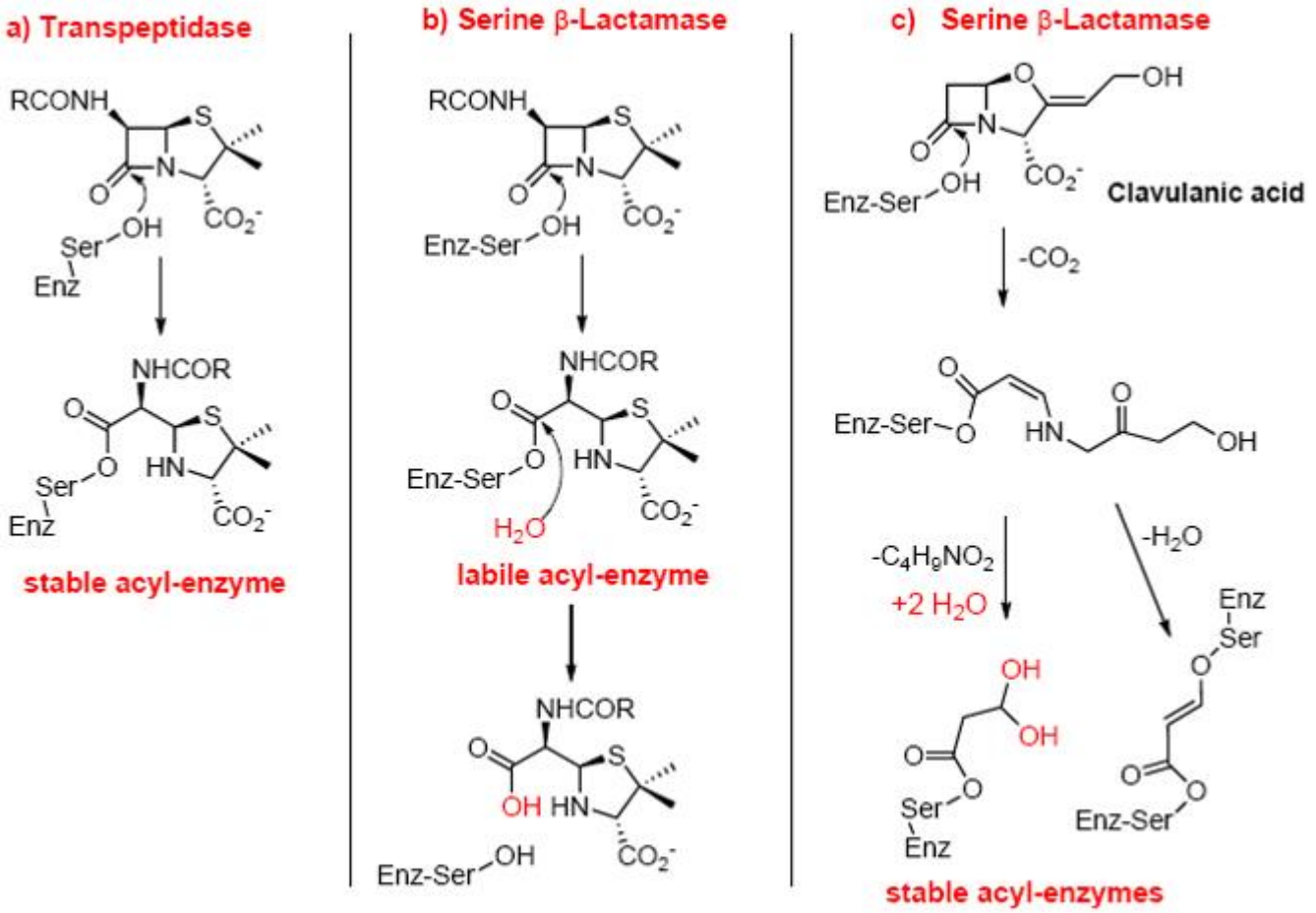


meropenem

Não interagem com as PBPs.

Inibidores de Beta-lactamases

Inibidores suicidas

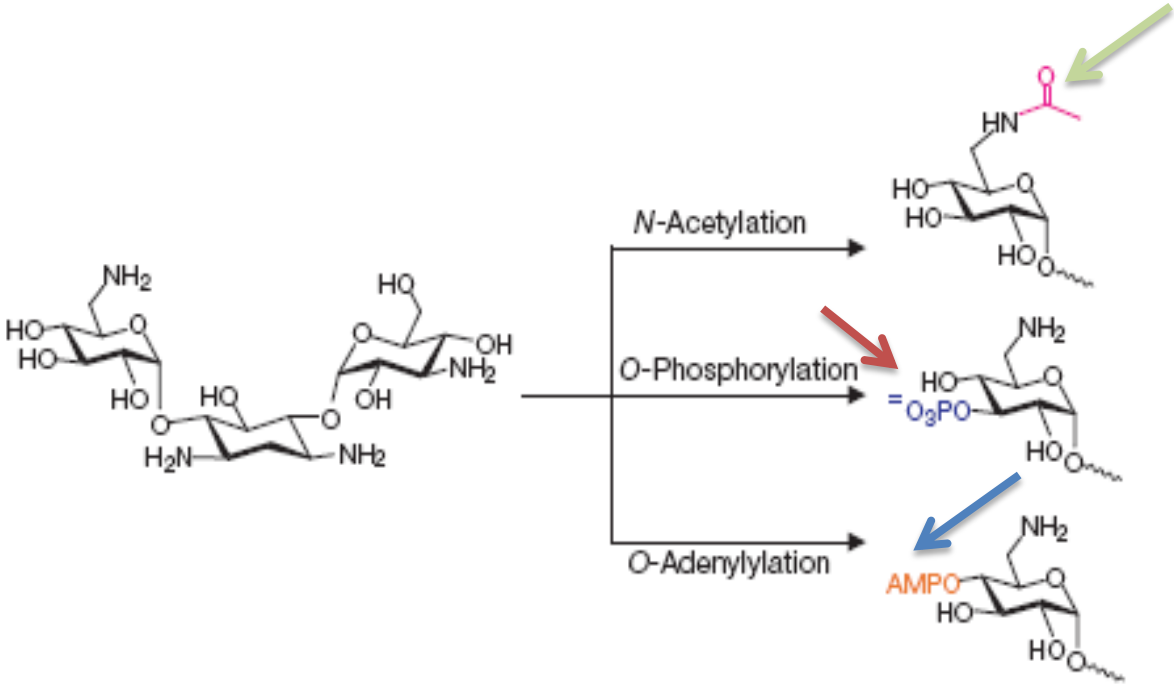


β-Lactams as Substrates/Inhibitors of Transpeptidases and β-Lactamases



b. Resistência Mediada por Enzimas Inativadoras

Aminoglicosídeos



Mecanismos de Resistência

4. *Modificar o alvo do antibiótico*

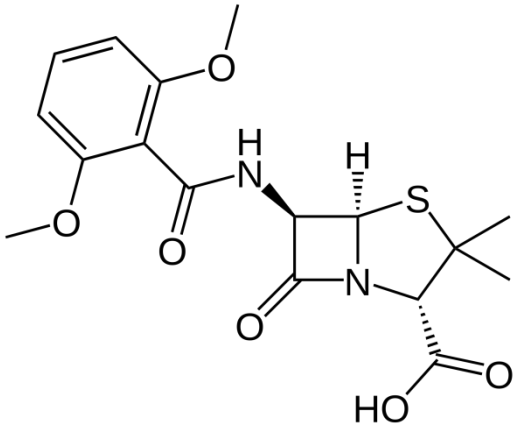
- Resistência a Beta lactâmicos em *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus*

- Metilação da adenina do rRNA 23S da subunidade 50S do ribossomo bacteriano

- Reprogramação da síntese da parede celular em *S. aureus* e *S. pneumoniae*

Resistência a meticilina em *S. aureus*

Surgimento dos MRSA



-MRSA é resistente a praticamente todos os beta lactâmicos

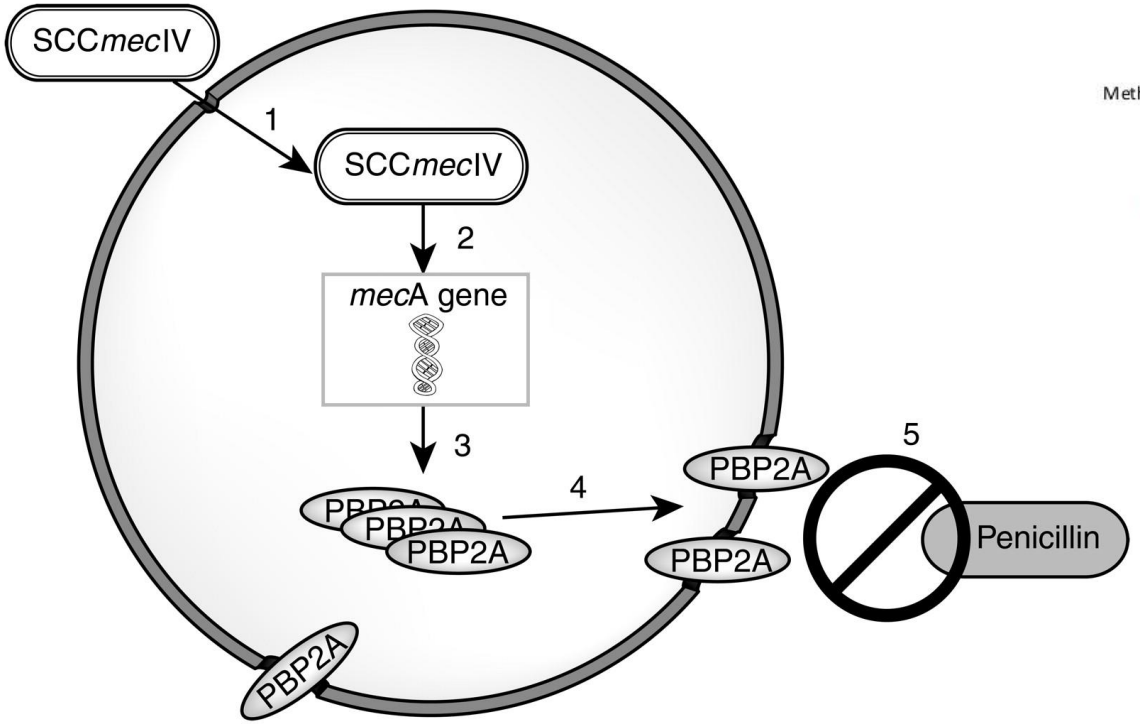
-Grave problema em centros de queimaduras

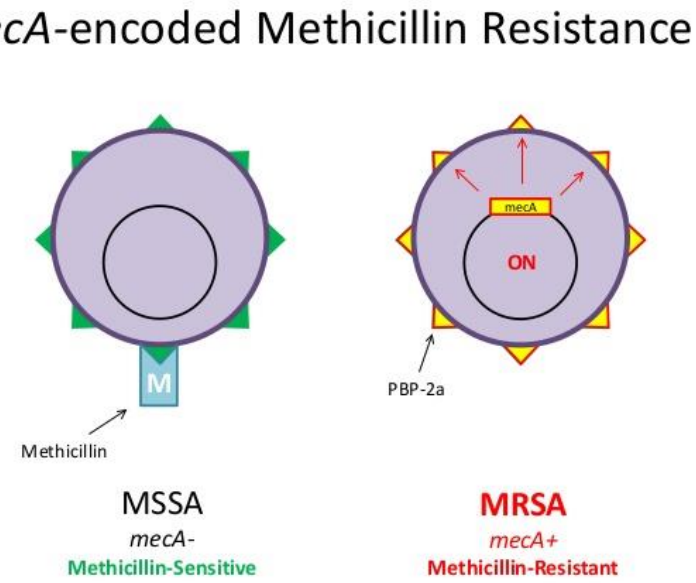
-Responsável por mais de 90% dos isolados clínicos de resistência

-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





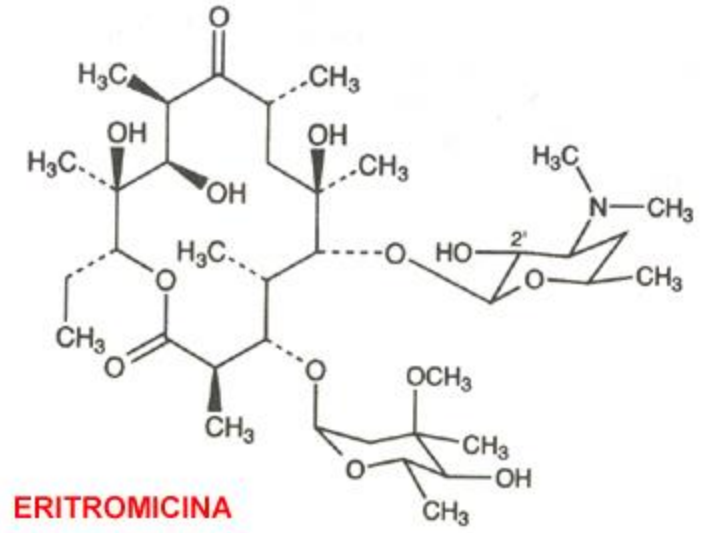
Metilação do rRNA 23S causa resistência à macrolídeos

-monometilação ou dimetilação do grupo N6 do amino gropo exociclico A2058

-metiltransferase chamada ERM

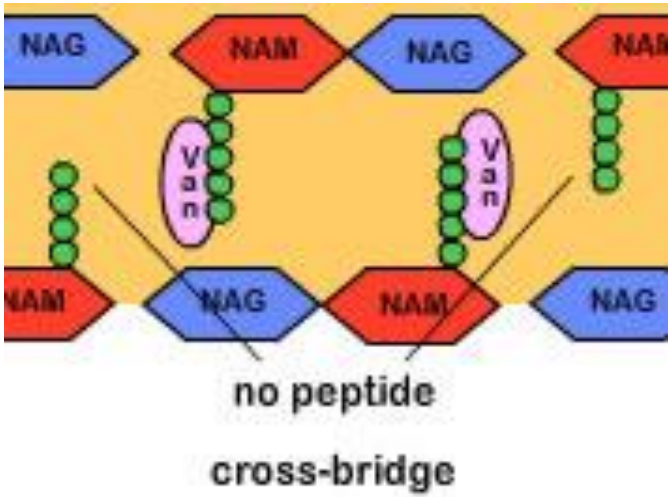
-Esta metilação não interefere na atividade da peptidiltransferase

-Enzima presente no *Saccharopolyspora erythraea*



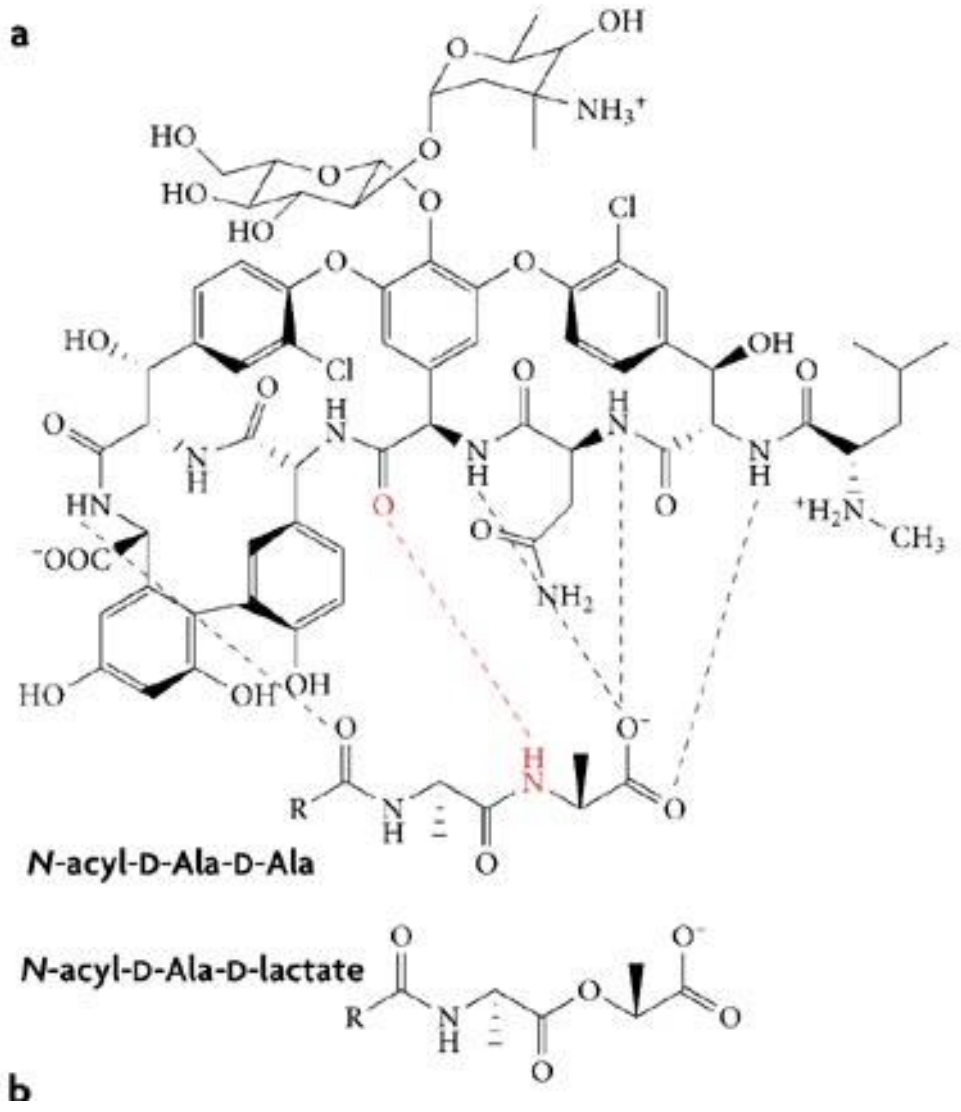
ERITROMICINA

Mecanismo de resistência a vancomicina em estafilococos



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

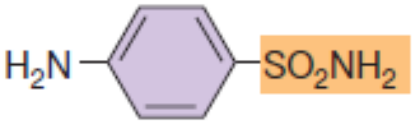
-Reprogramação da biossíntese do polipeptídeo glicano por plasmídeo contendo proteínas VanH, VanA e VanX



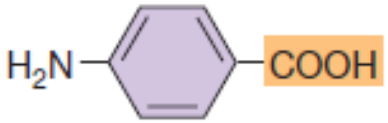
Mecanismos de Resistência

5. Desenvolve uma via bioquímica resistente

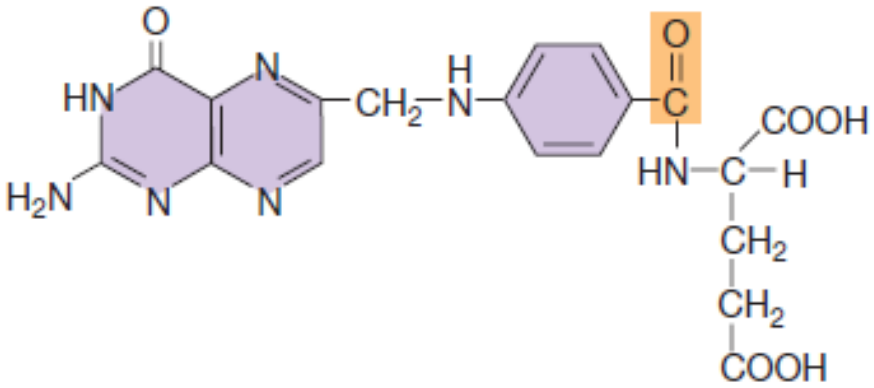
- Resistência a sulfas (inibe a sintese de ácido fólico em bactérias)
- Modificam seu metabolismo, conseguem captar o ácido fólico do meio externo



(a) Sulfanilamide



(b) *p*-Aminobenzoic acid



(c) Folic acid

Fator de crescimento

Os primeiros análogos de fatores de crescimento, amplamente utilizado para inibir o crescimento bacteriano

A sulfa mais simples
É análogo do ác. p-aminobenzoíco, é um pre-cursor do ác. fólico, inibindo a síntese de ácidos nucléicos

Mecanismos de Resistência

6. Bombear o antibiótico para fora (efluxo)

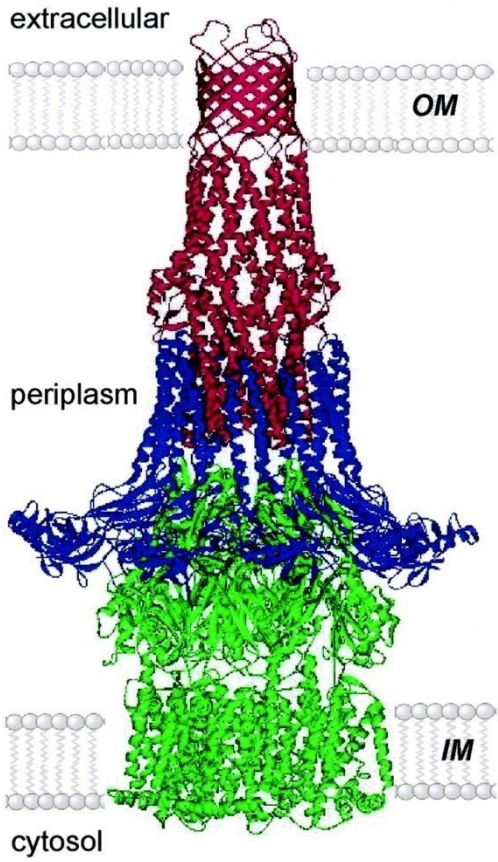
-Bombas de efluxo são proteínas transmembrânicas que podem atuar no exporte de antimicrobianos contra um gradiente de concentração;

-relatado para antibióticos beta-lactâmicos, macrolídeos, fluoroquinolonas e tetraciclinas

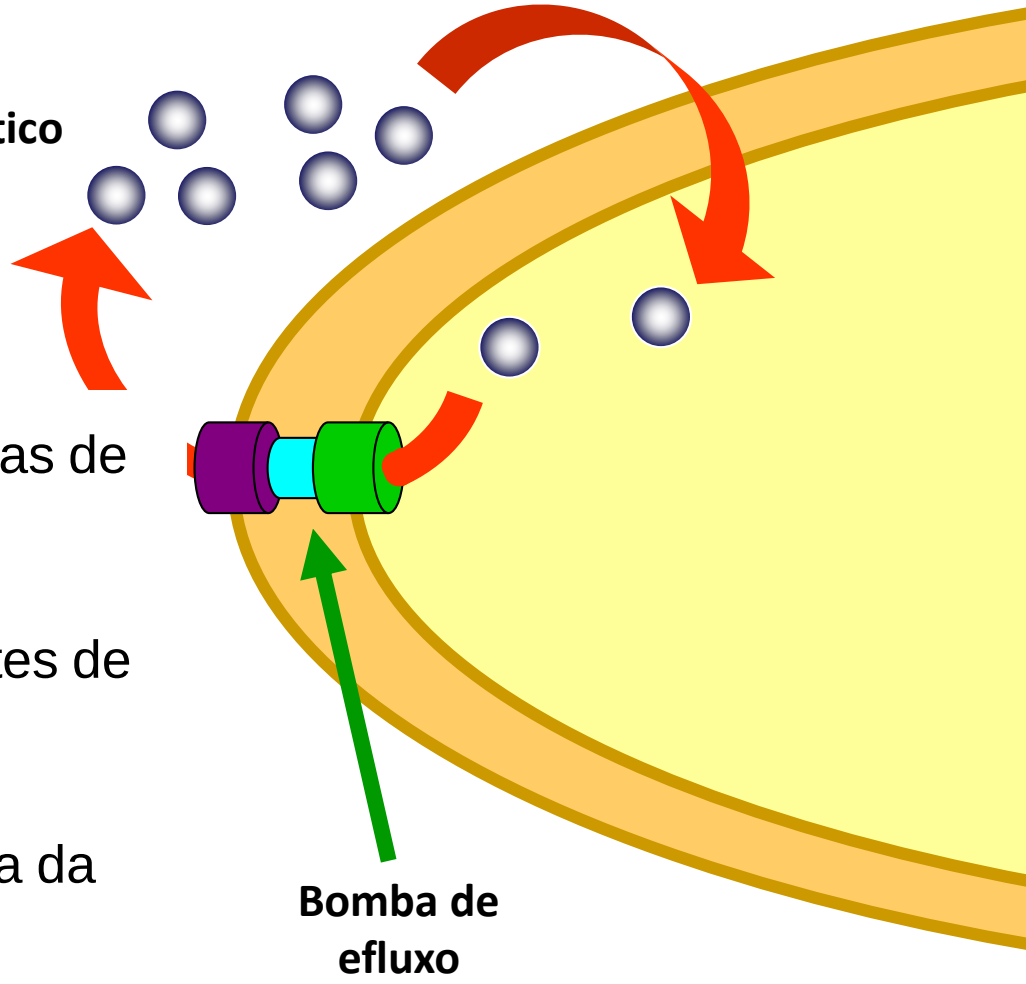
-as bombas podem ser de especificade estreita ou ampla

-*Pseudomonas aeruginosa* é intrinsicamente insensível a antibióticos

- Aquisição por genes em plasmídeos ou transposons



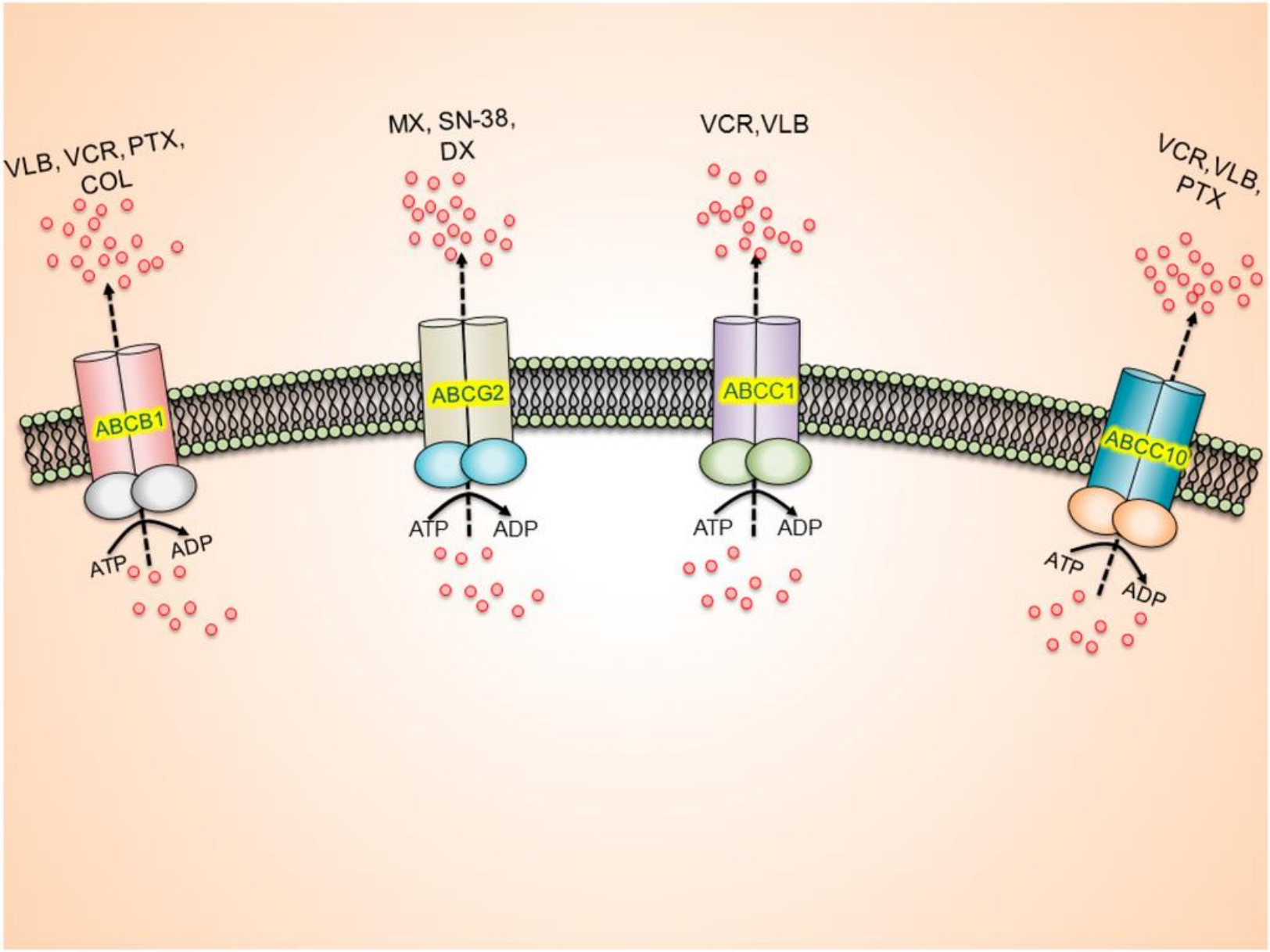
Mecanismo de Resistência por Sistema de Efluxo



- 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.

Transportadores ABC



Origem da Resistência a Antibióticos

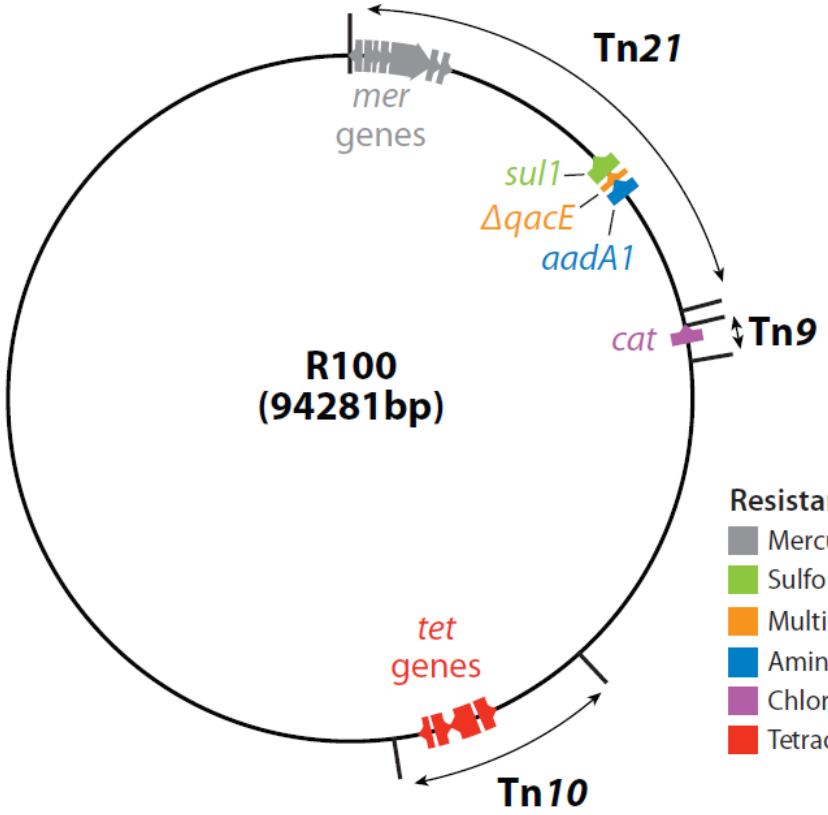
Aspectos Relacionados à Resistência aos Antibióticos em Bactérias

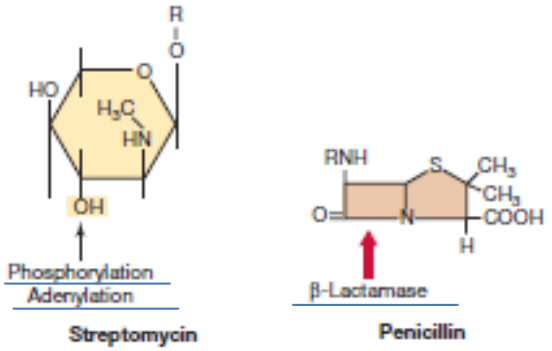
Origem da Resistência

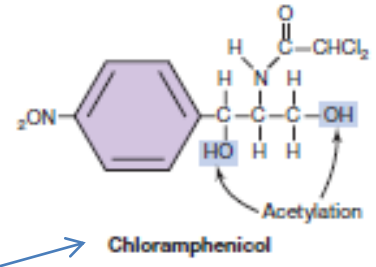
- resistência cromossomal
- resistência plasmideal

Cepas Bacterianas Isoladas a partir de Espécimes Clínicos

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







Resistance genes:

- Mercury
- Sulfonamide
- Multidrug (defective)
- Aminoglycosides
- Chloramphenicol
- Tetracycline

Estreptomicina, neomicina, canamicina, espectinomicina

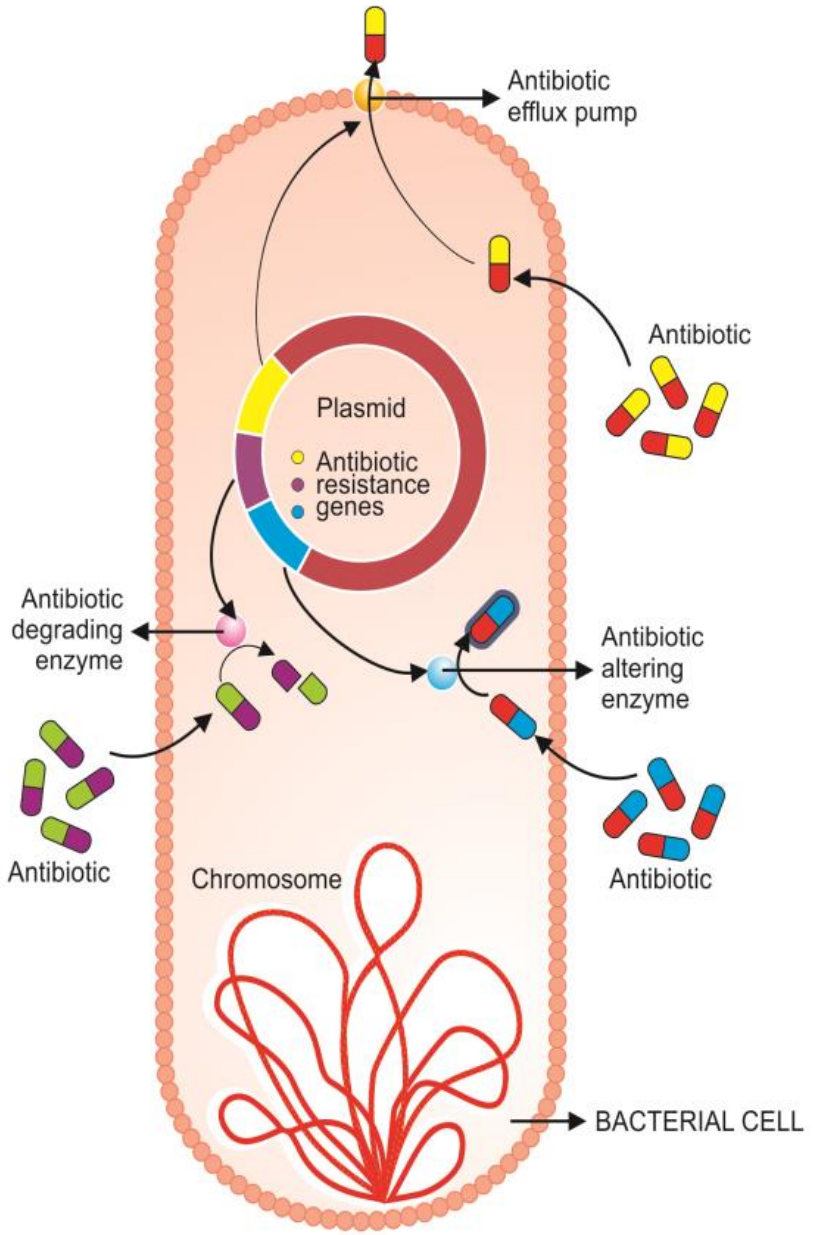
-Estruturas similares

-Enzima que as fosforilam e as inativam

Origem dos Plasmídeos de Resistência

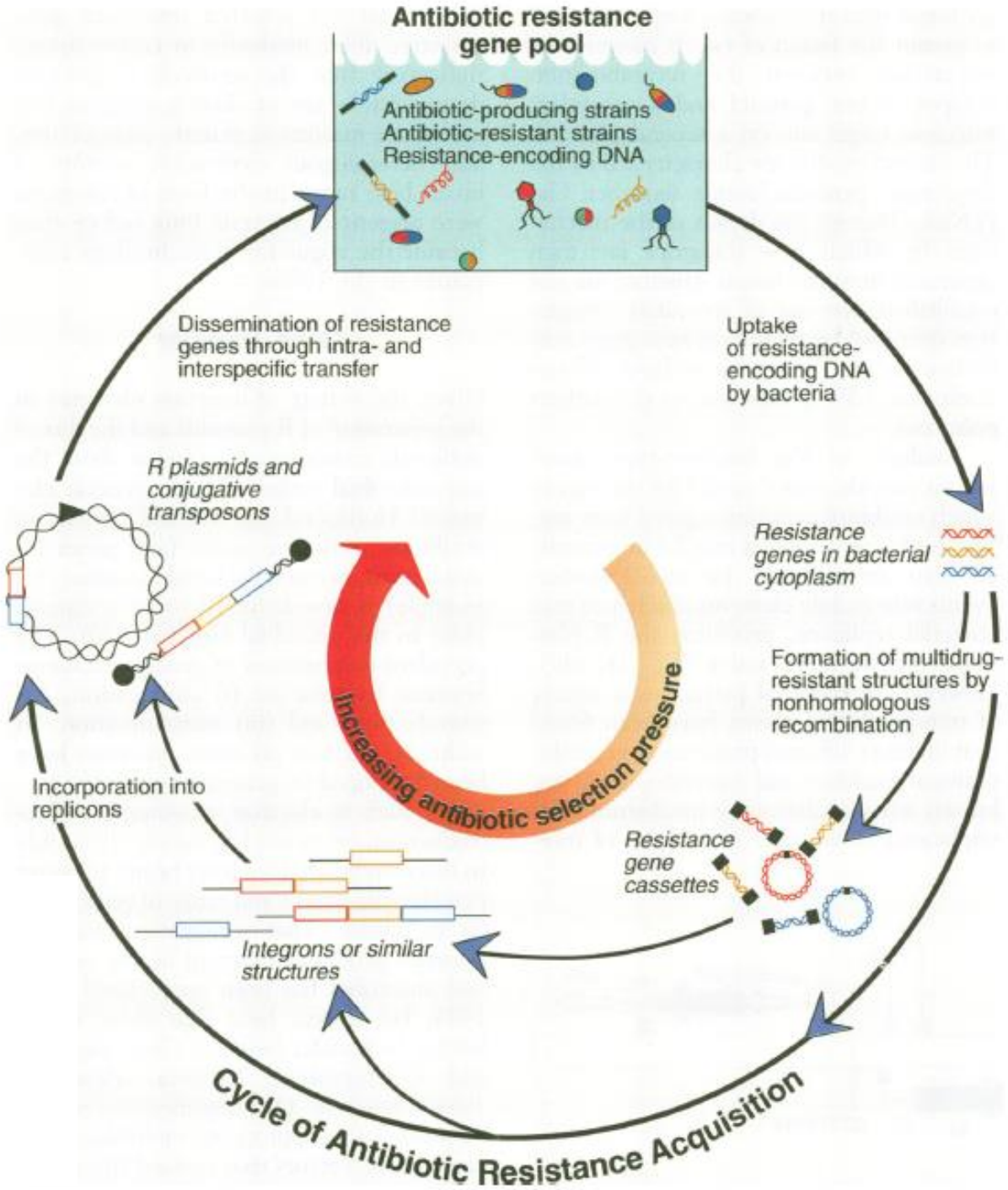
Uma linhagem de *E. coli* congelada e desidratada em 1946 continha um plasmídeo R com resistência a tetraciclina e estreptomicina

Uso da tetraciclina: 1948



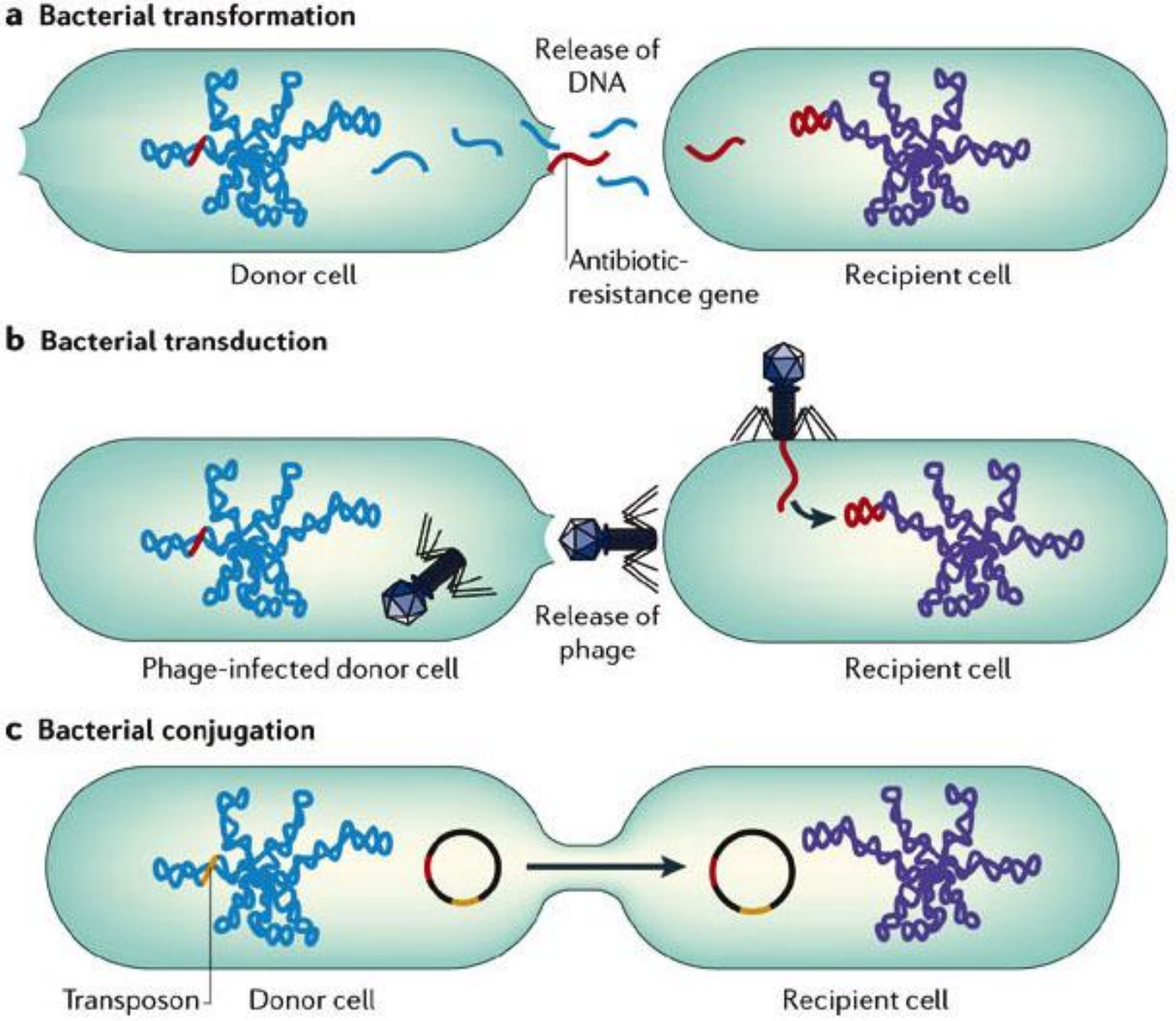
Mecanismo de Resistência Mediados pelo Plasmídeo R

- 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

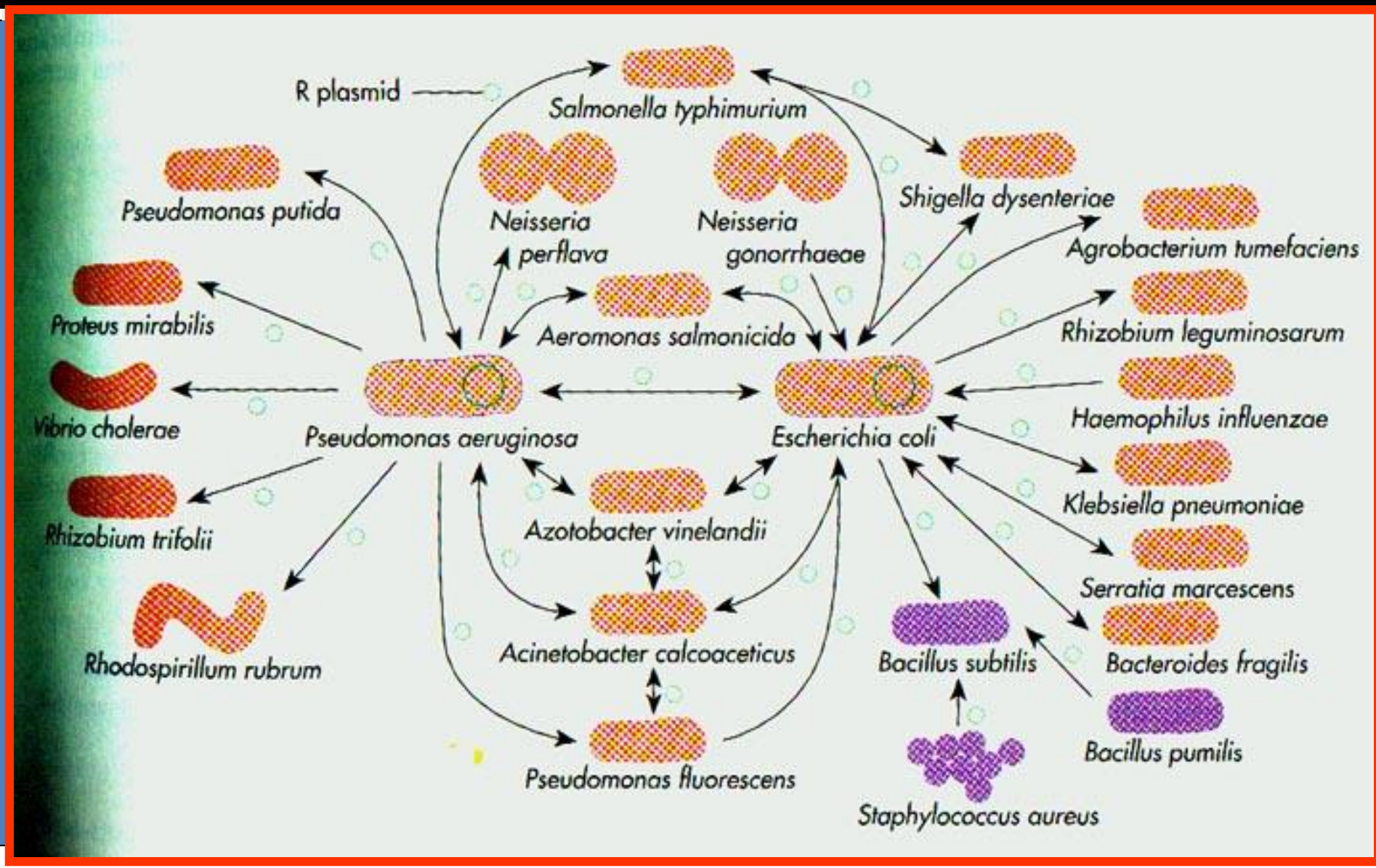


Integrons:
Elementos genéticos que coletam e expressam genes localizados em segmentos móveis de DNA (cassets)
E contém regiões promotoras

Transmissão Horizontal



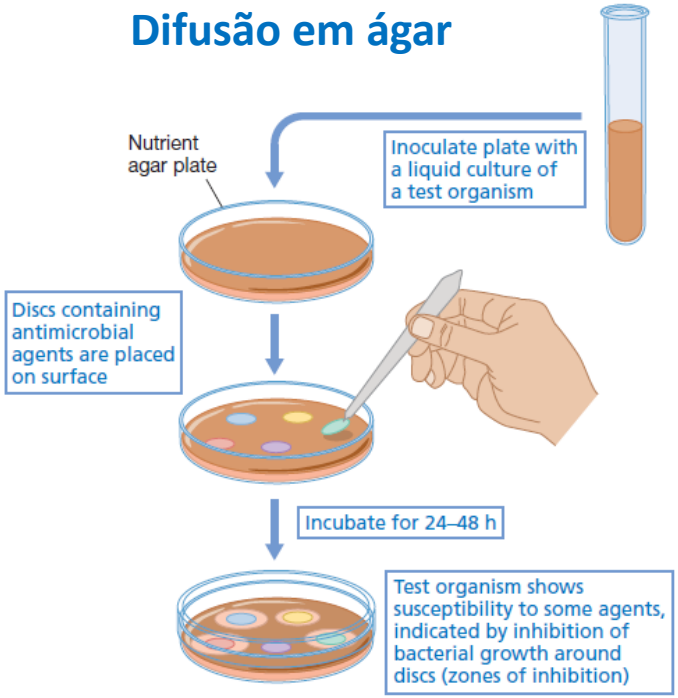
Transmissão horizontal da resistência bacteriana



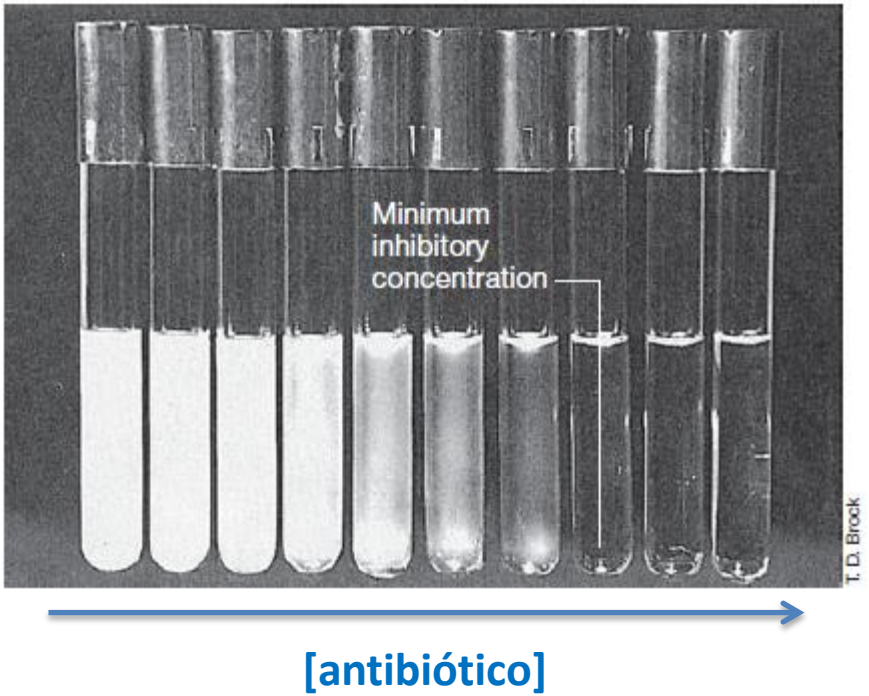
Testes Clínicos de Cepas Bacterianas isoladas a partir de Espécimes Clínicos

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

Difusão em ágar



MIC-
Concentração mínima de antibiótico



Alguns Fatores que Favorecem a Disseminação dos Plasmídeos R

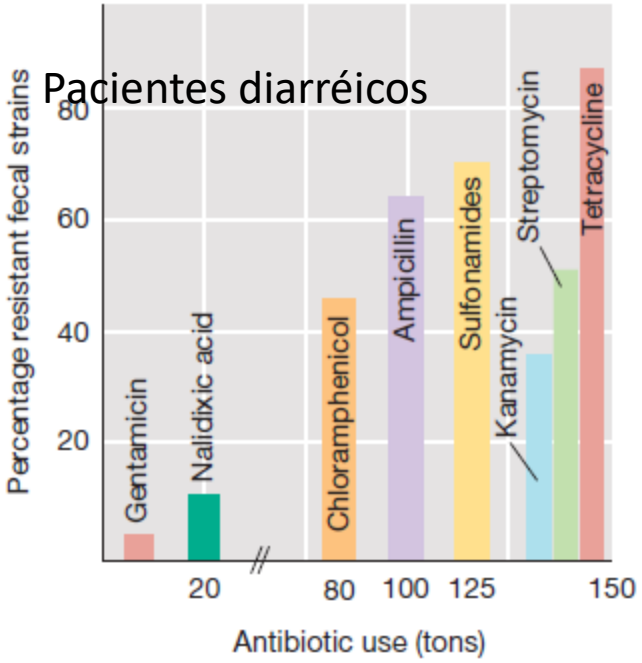
- Uso extensivo de antibiótico:
  - Medicina
  - Veterinária
  - Agricultura

- Uso inadequado é o principal problema
  - Uso excessivo
    - Prática Clínica

20% necessário **80% prescritos**

60% não seriam necessários

Pacientes diarréicos

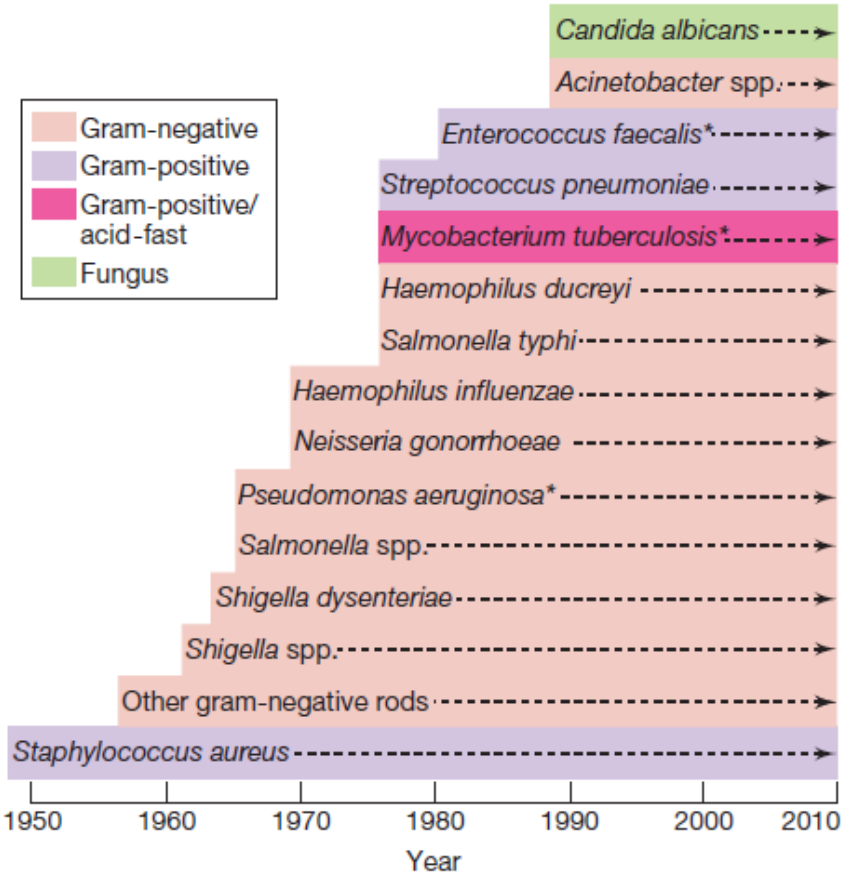


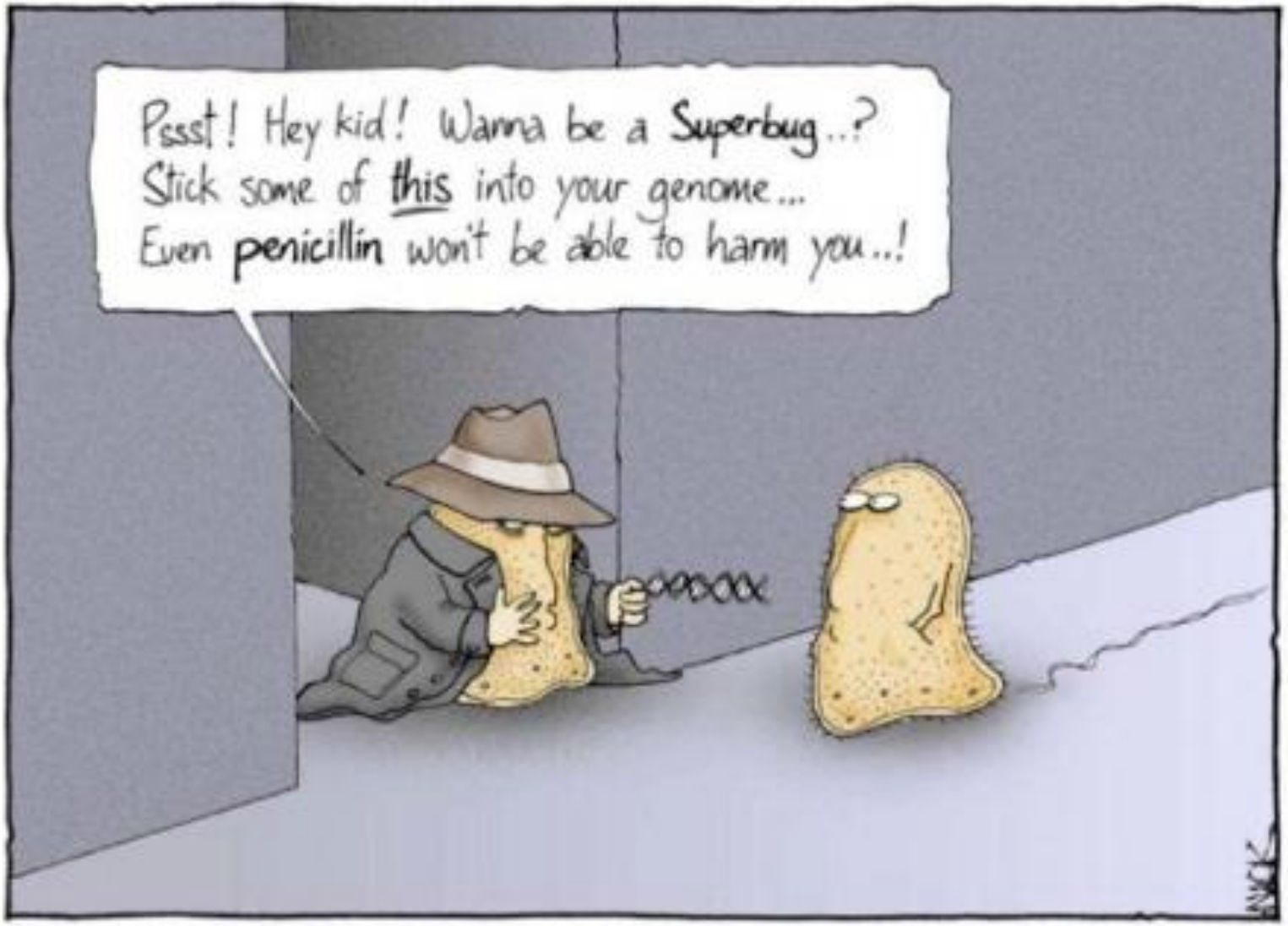
Patógenos Resistentes

- **Todos os microrganismos patogênicos desenvolverão resistência a Algum Antibiótico**

A maioria dos patógenos são resistentes a sulfas e a penicilina

Os primeiros fármacos utilizados (depois 1950)





It was on a short-cut through the hospital kitchens that Albert was first approached by a member of the Antibiotic Resistance.