

# 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

# Mecanismos de Resistência

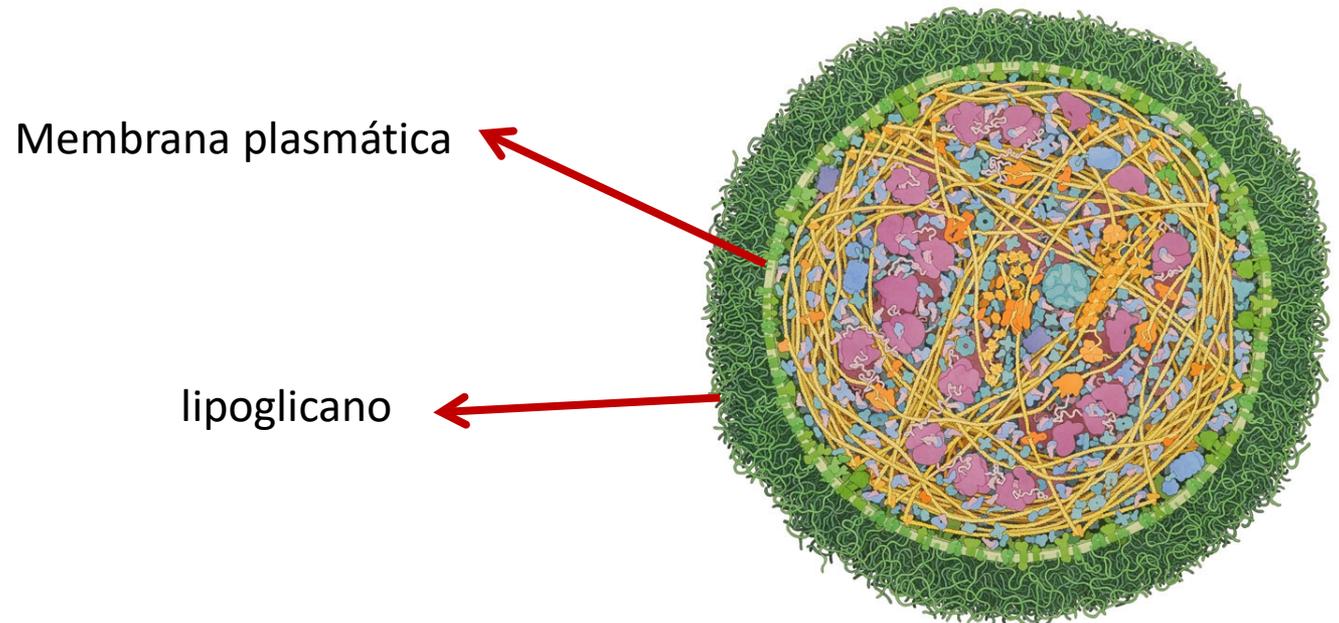
## Existem 7 Mecanismos Principais de Resistências

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

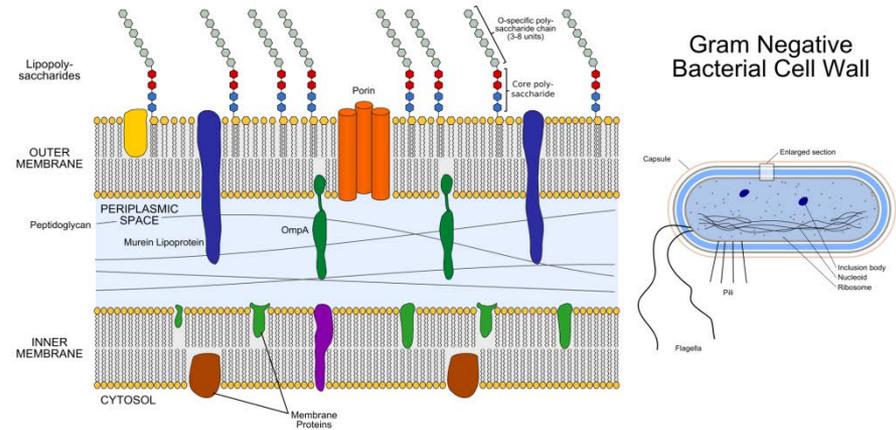
## 1. Naturalmente resistentes

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

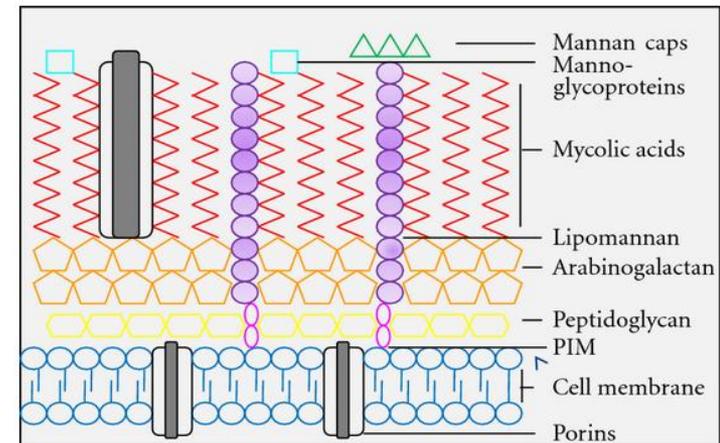


# 2 . Alteração na permeabilidade de membrana

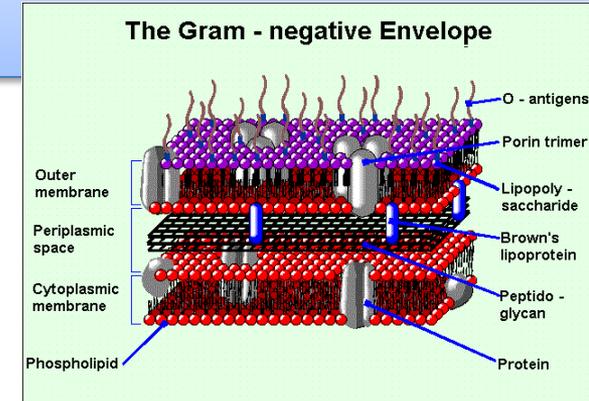
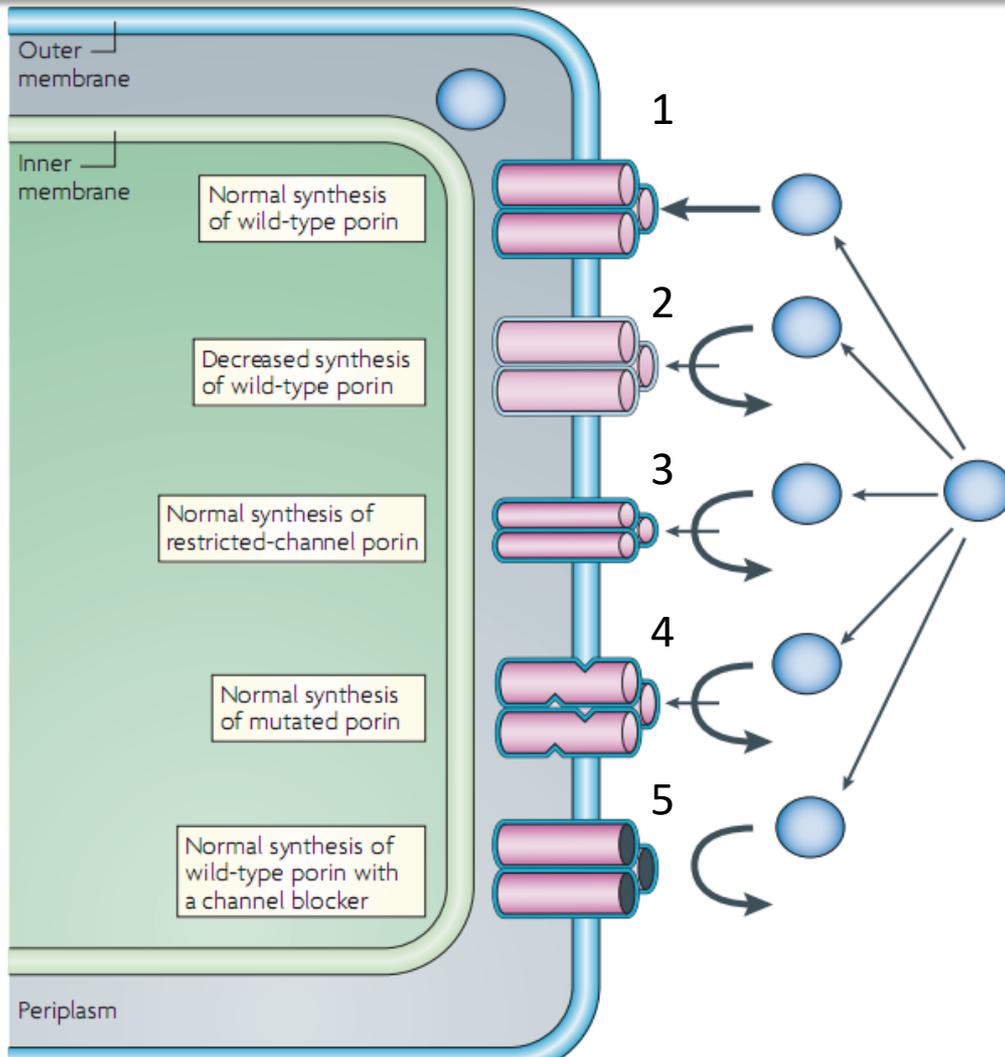
- Bactérias Gram negativas
- Impermeáveis a penicilina G



- *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  
 $\beta$ -lactâmicos

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

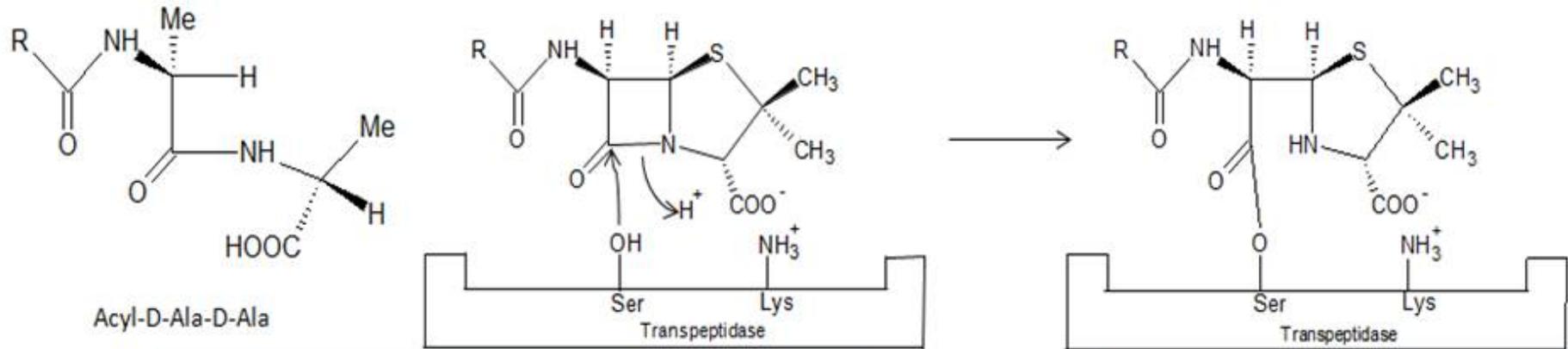
# Mecanismos de Resistência

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

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

## Mechanism of Action of Penicillin

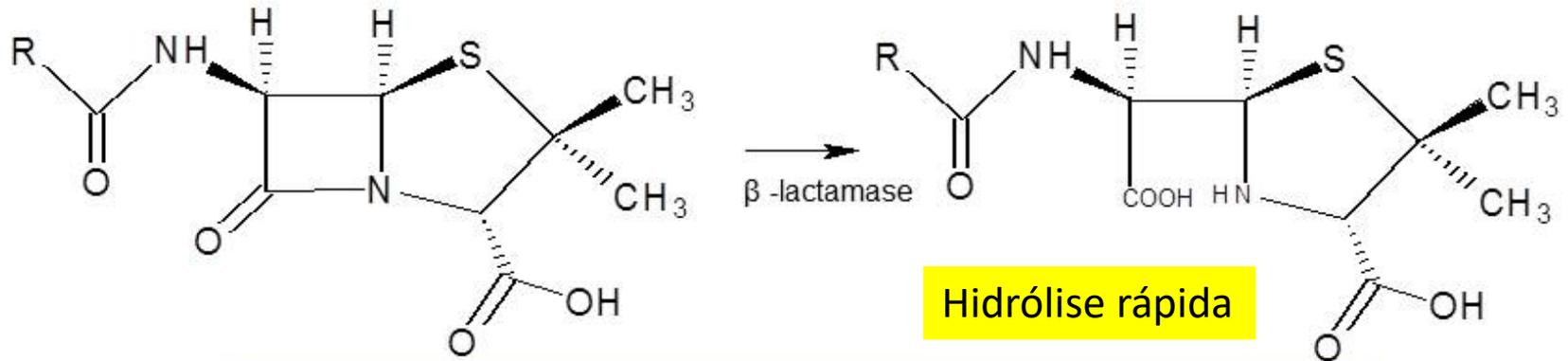
# Mecanismos de Resistência



- 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.

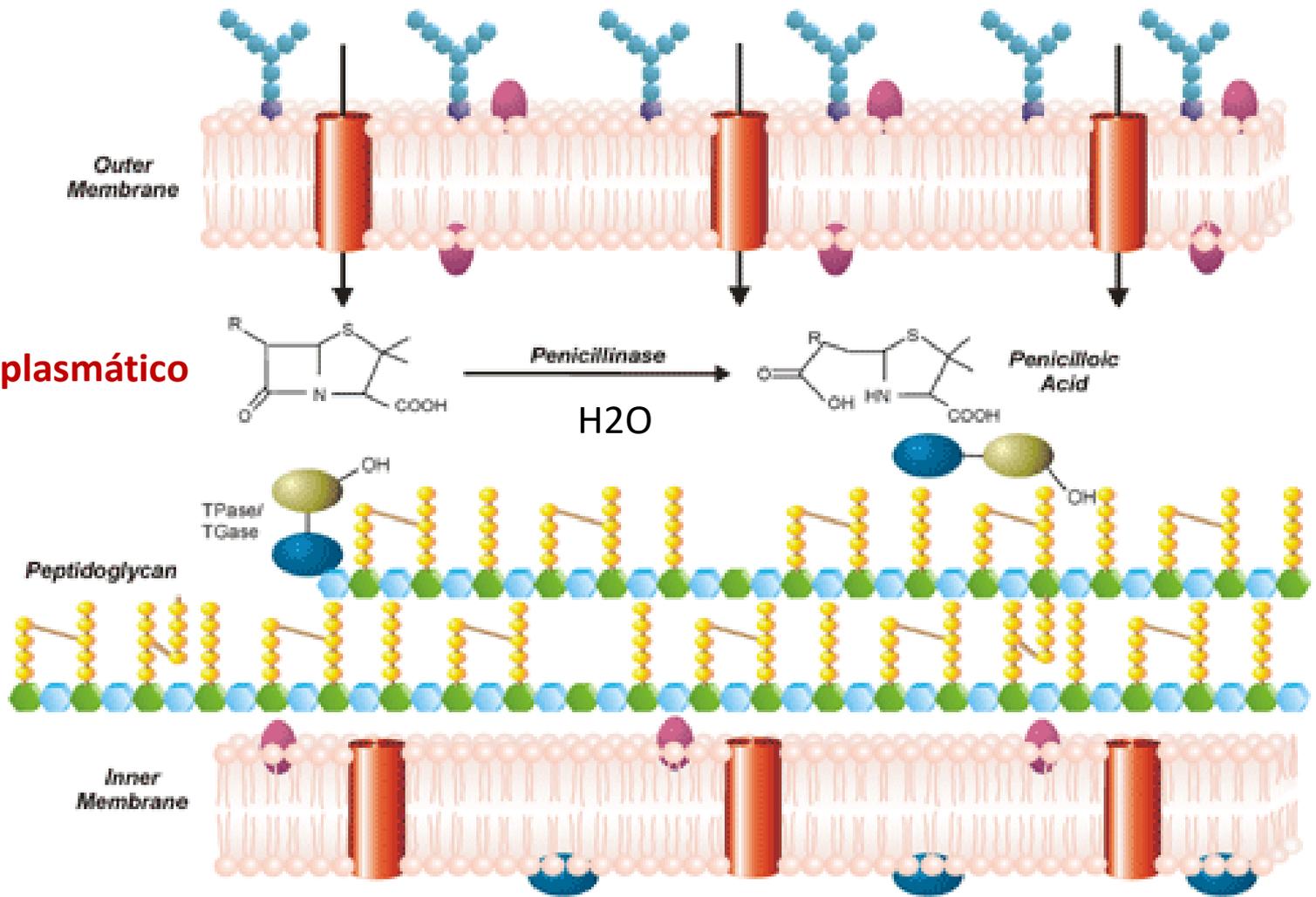
## Mechanism of Resistance of Penicillin



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.

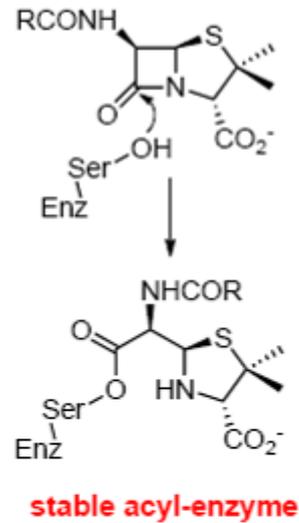
\*This Mechanism of Action and Resistance also applies to Cephalosporin

# Resistência Mediada por Enzimas Inativadoras

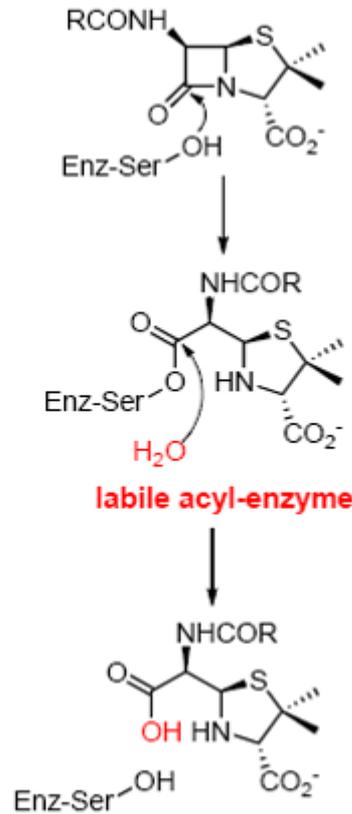


# Inibidores de Beta-lactamases

## a) Transpeptidase

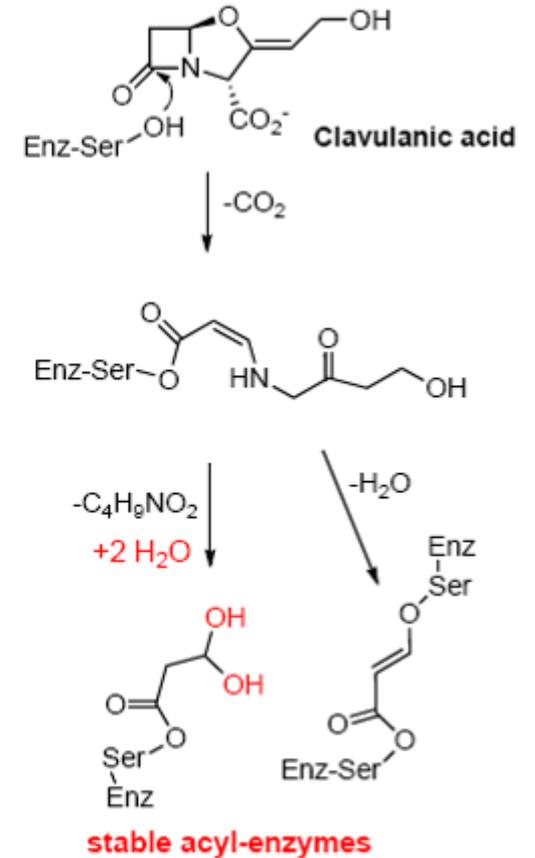


## b) Serine $\beta$ -Lactamase



## Inibidores suicidas

## c) Serine $\beta$ -Lactamase



$\beta$ -Lactams as Substrates/Inhibitors of Transpeptidases and  $\beta$ -Lactamases

**500 mg**  
NDC 0029-6080-12

**AUGMENTIN®**  
AMOXICILIN/CLAVULANATE  
POTASSIUM TABLETS

AMOXICILIN, 500 MG,  
as the trihydrate  
CLAVULAMIC ACID, 125 MG,  
as clavulanate potassium

20 Tablets

GlaxoSmithKline Ronly

Store at or below 25°C (77°F). Dispense in original container.  
Each tablet contains 500 mg amoxicillin as the trihydrate, 125 mg clavulanic acid as the potassium salt, and 125 mg potassium clavulanate.  
See package insert for complete prescribing information.  
Use only if inner seal is intact.

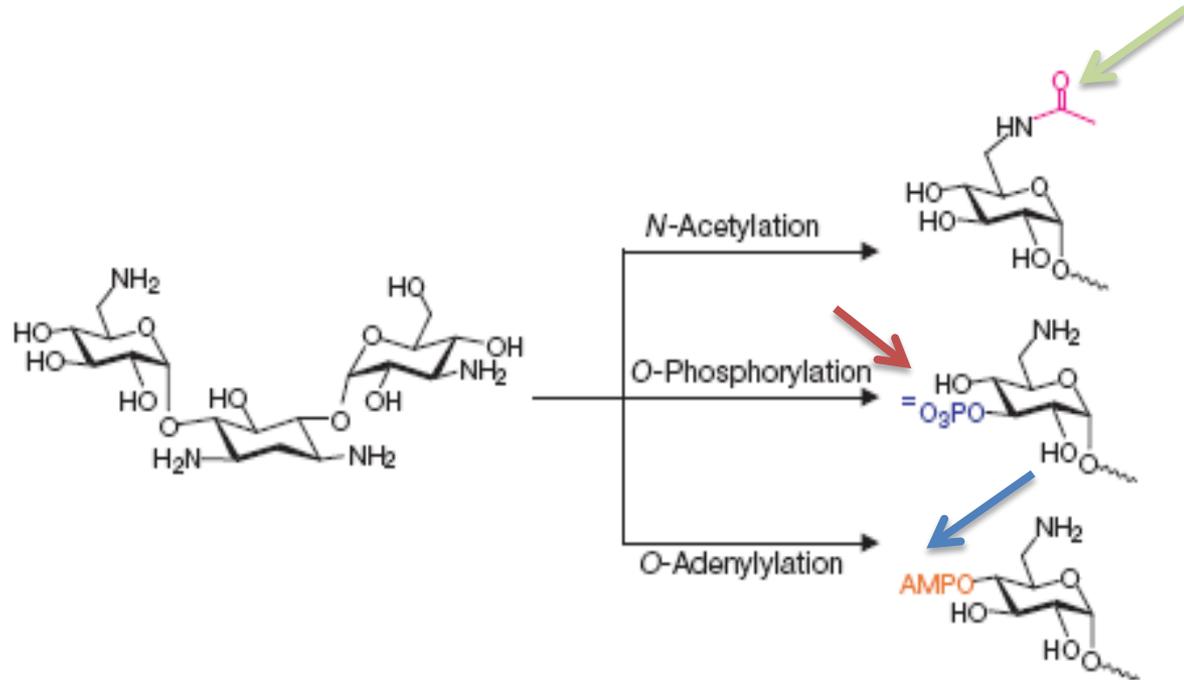
GlaxoSmithKline  
Kenilworth, NJ 07033  
Rev 2/05

A009833

LOT  
EXP.

## b. Resistência Mediada por Enzimas Inativadoras

Aminoglicosídeos



# Mecanismos de Resistência

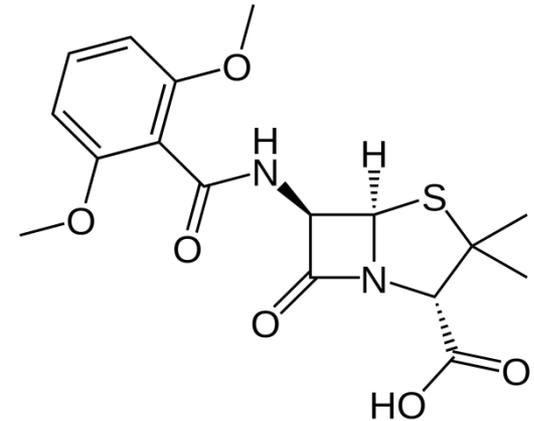
## 4. *Modificar o alvo do antibiótico*

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

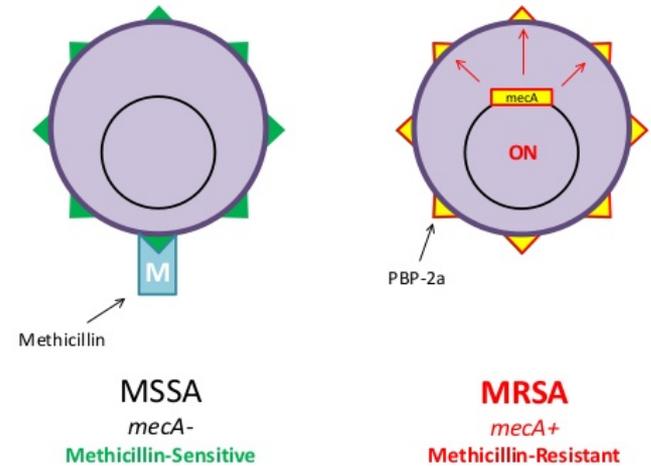
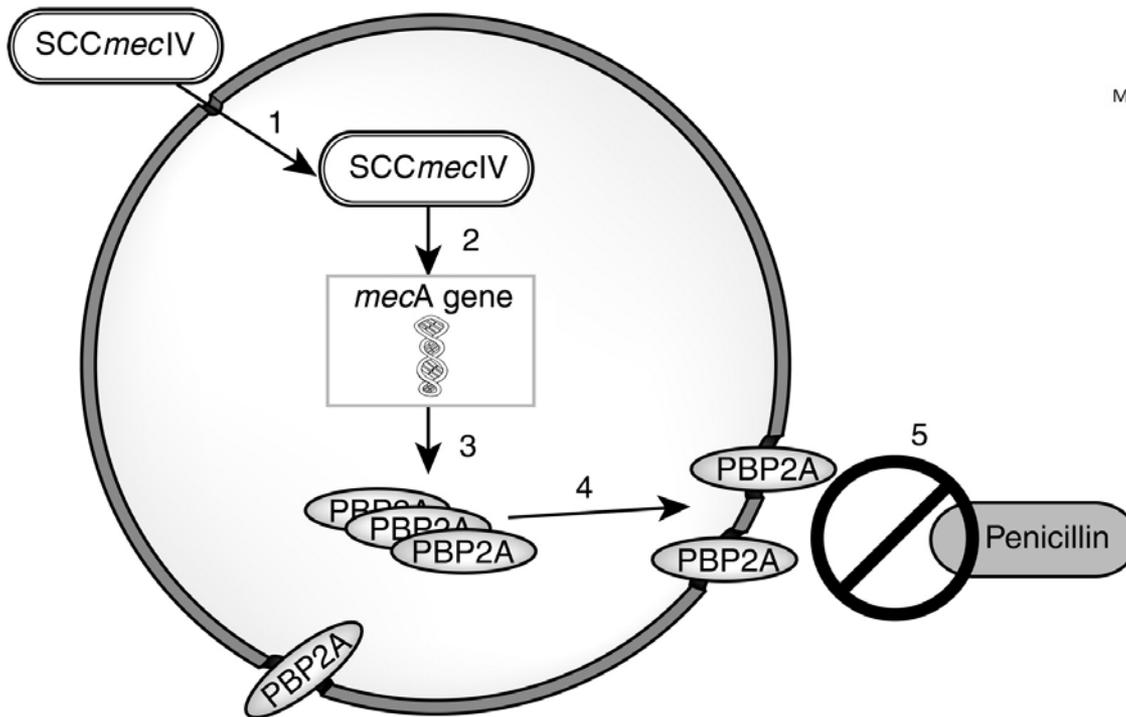
- MRSA é resistente a praticamente todos os beta lactâmicos
- Grave problema em centros de queimaduras
- Responsável por mais de 90% dos isolados clínicos de resistência
- Codifica a MecA (PBP2A) – uma PBP diferenciada de alto peso molecular
- MecA apresenta uma baixa afinidade por beta-lactâmicos e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



# Resistência a meticilina em *S. aureus*

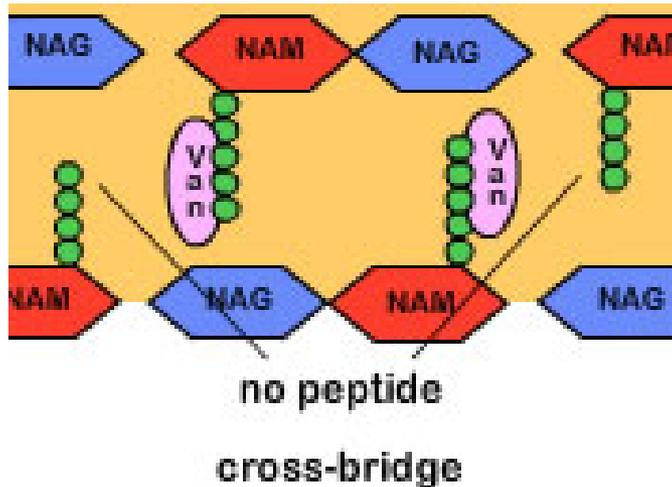
## *mecA*

*mecA*-encoded Methicillin Resistance



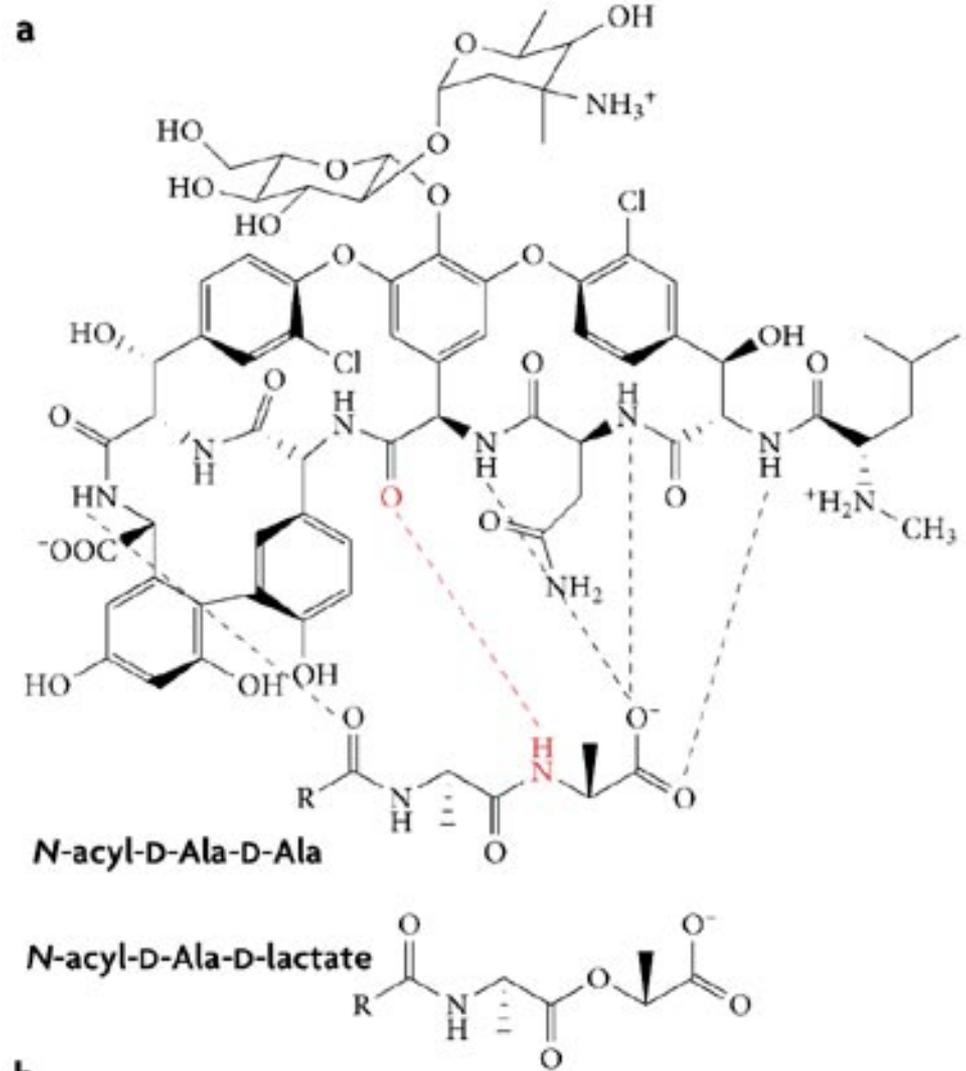


# Mecanismo de resistência a vancomicina em estafilococos



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

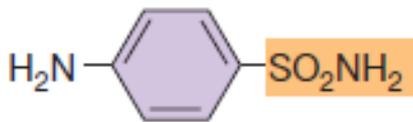
-Reprogramação da biossíntese do polipeptídeo glicano por plasmídeo contendo proteínas VanH, VanA e VanX



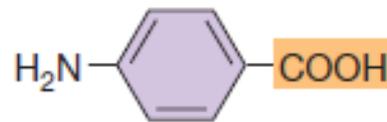
# Mecanismos de Resistência

## 5. Desenvolve uma via bioquímica resistente

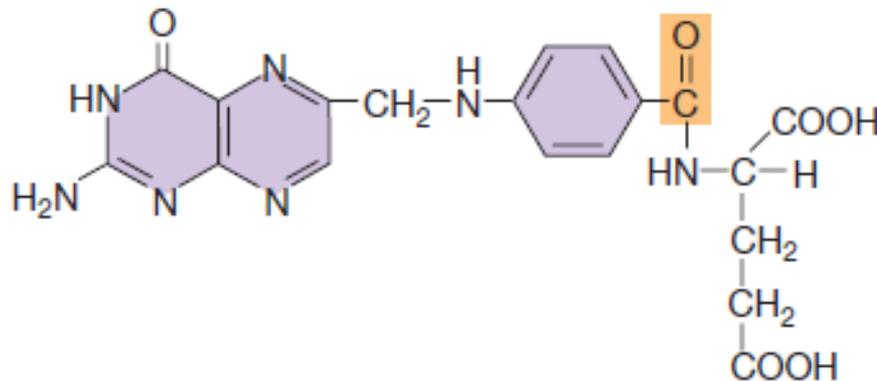
- Resistência a sulfas (inibe a síntese de ácido fólico em bactérias)
- Modificam seu metabolismo, conseguem captar o ácido fólico do meio externo



(a) Sulfanilamide



(b) *p*-Aminobenzoic acid



(c) Folic acid Fator de crescimento

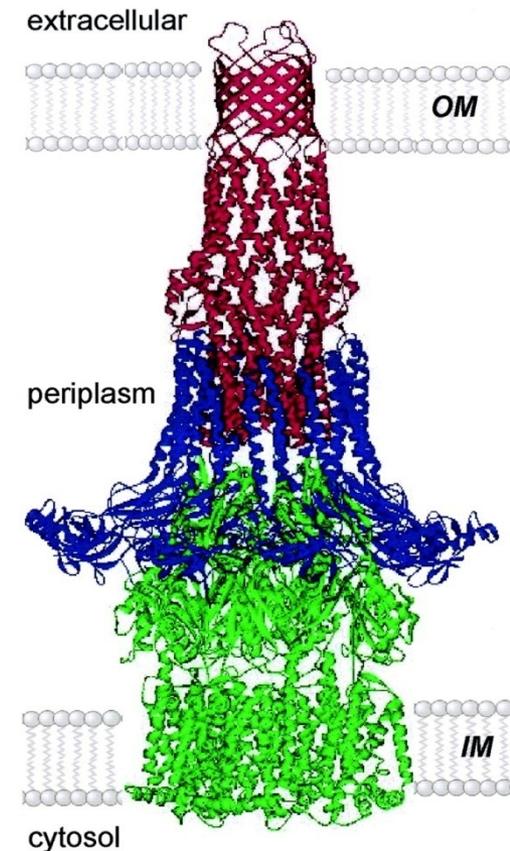
Os primeiros análogos de fatores de crescimento, amplamente utilizado para inibir o crescimento bacteriano

A sulfa mais simples é análogo do ác. *p*-aminobenzoico, é um precursor do ác. fólico, inibindo a síntese de ácidos nucleicos

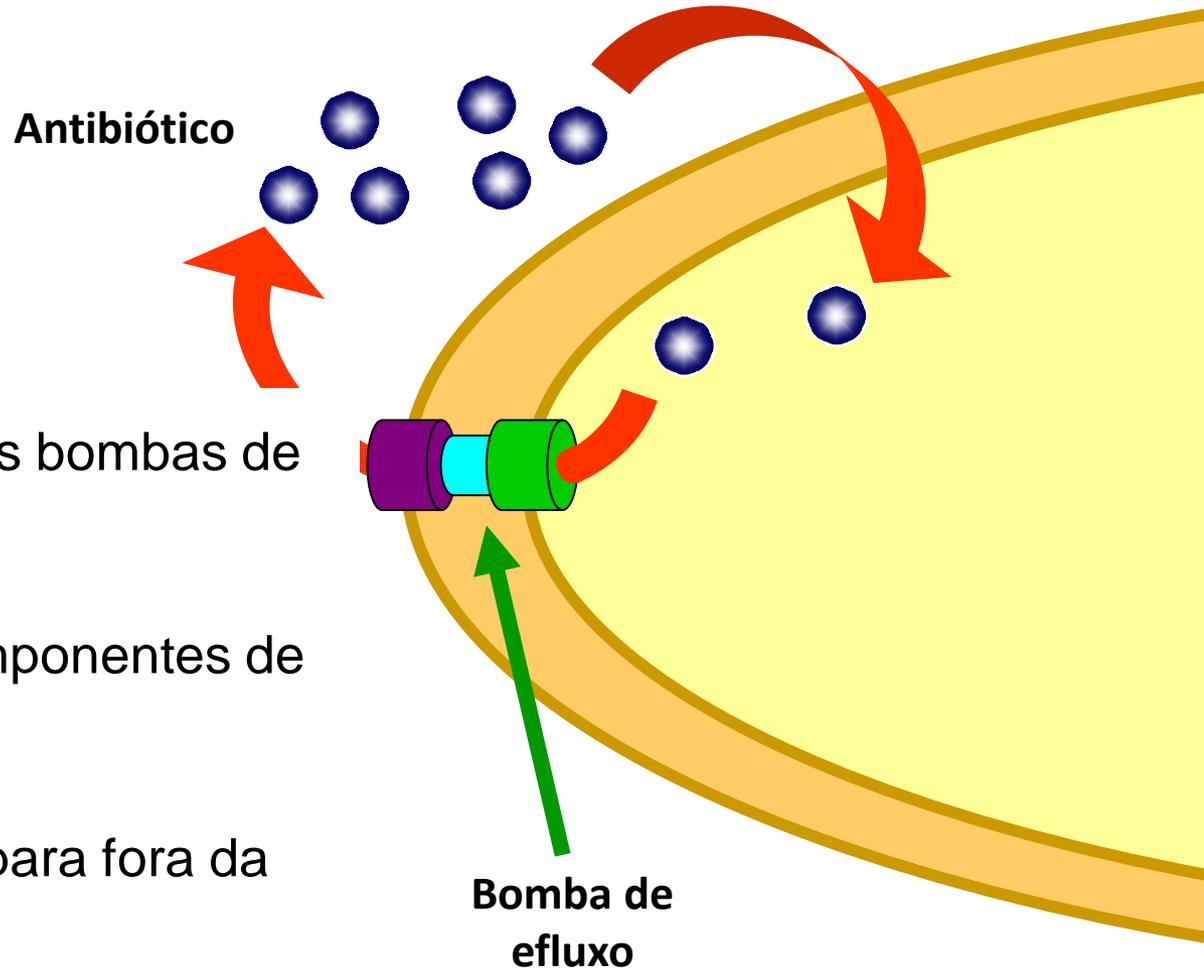
# Mecanismos de Resistência

## 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 especificidade 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.

# Origem da Resistência a Antibióticos

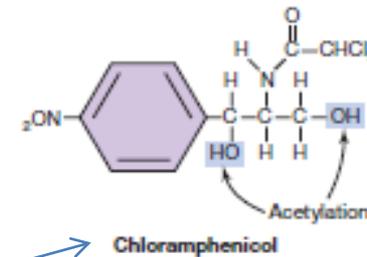
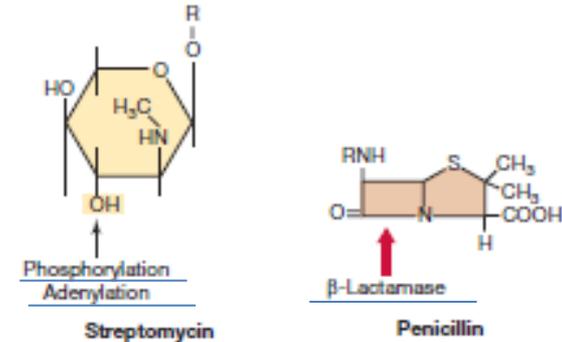
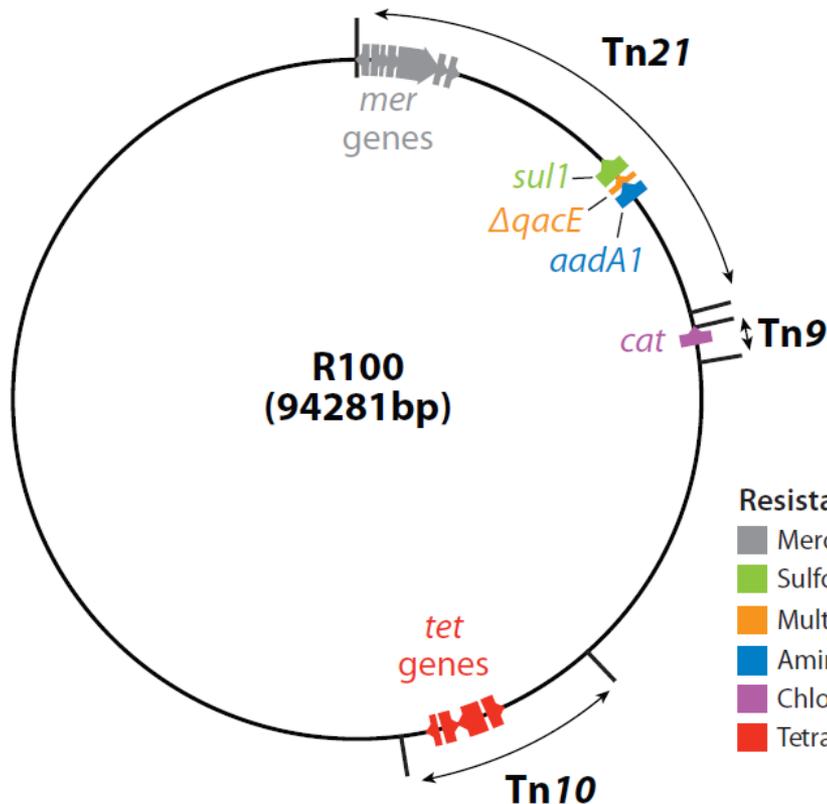
# Aspectos Relacionados à Resistência aos Antibióticos em Bactérias

## □ **Origem da Resistência**

- **resistência cromossomal**
- **resistência plasmidial**

# Cepas Bacterianas Isoladas a partir de Espécimes Clínicos

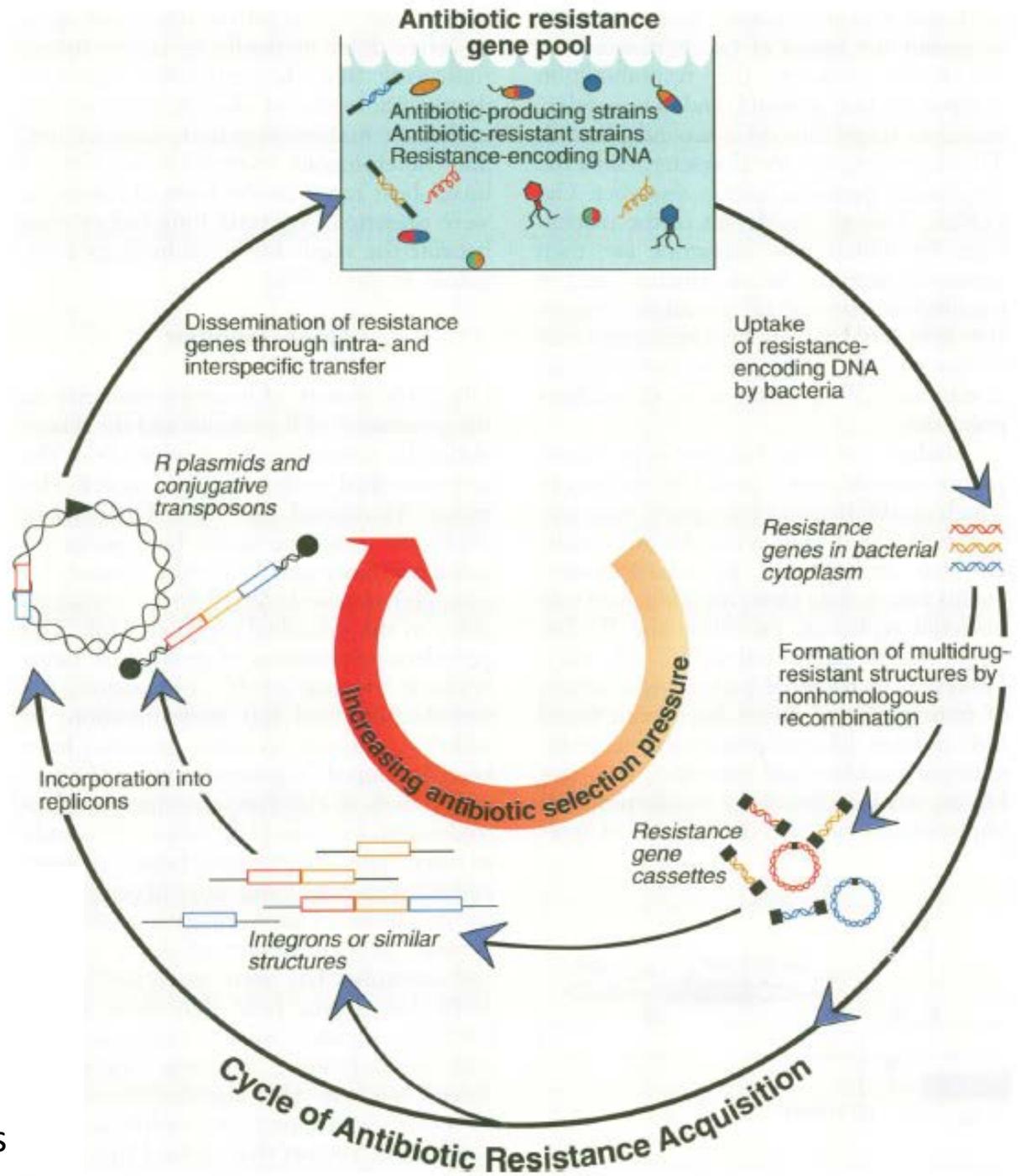
- Os genes de resistência estão frequentemente em plasmídeos R e não no cromossomo



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

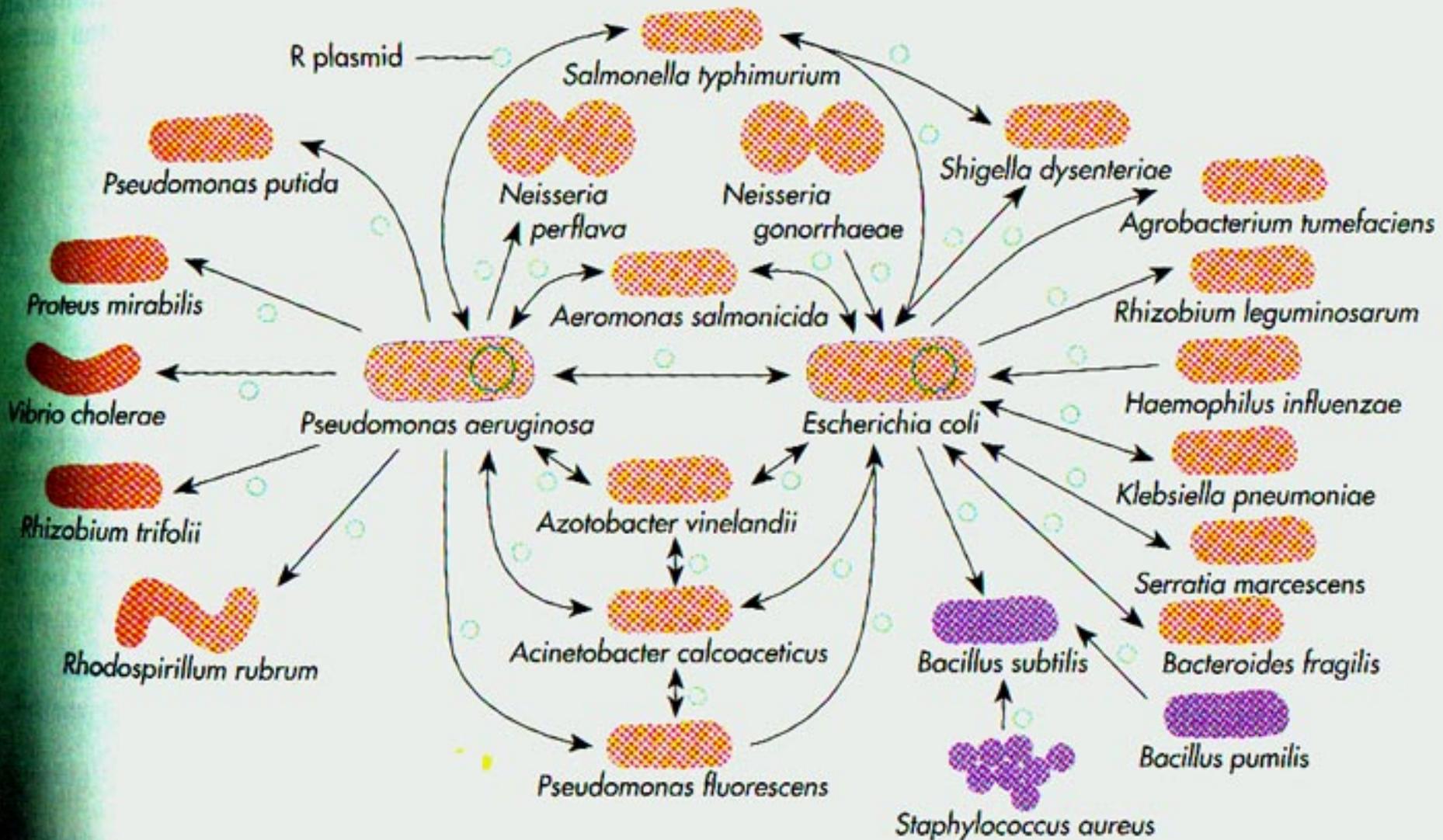


### Integrans:

Elementos genéticos que coletam e expressam genes localizados em segmentos móveis de DNA (cassets)

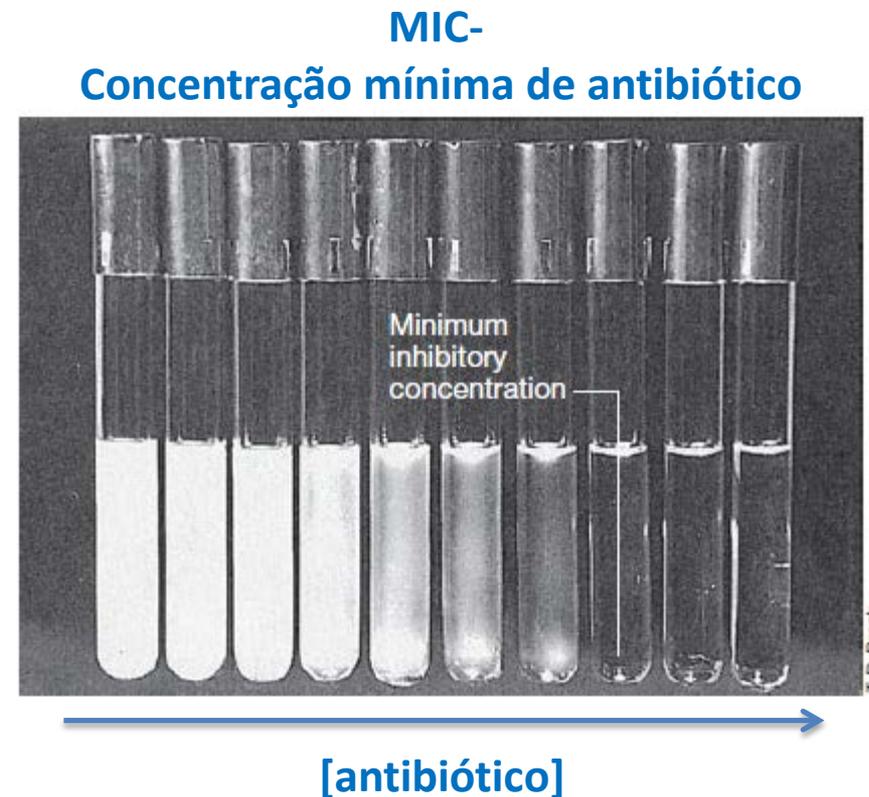
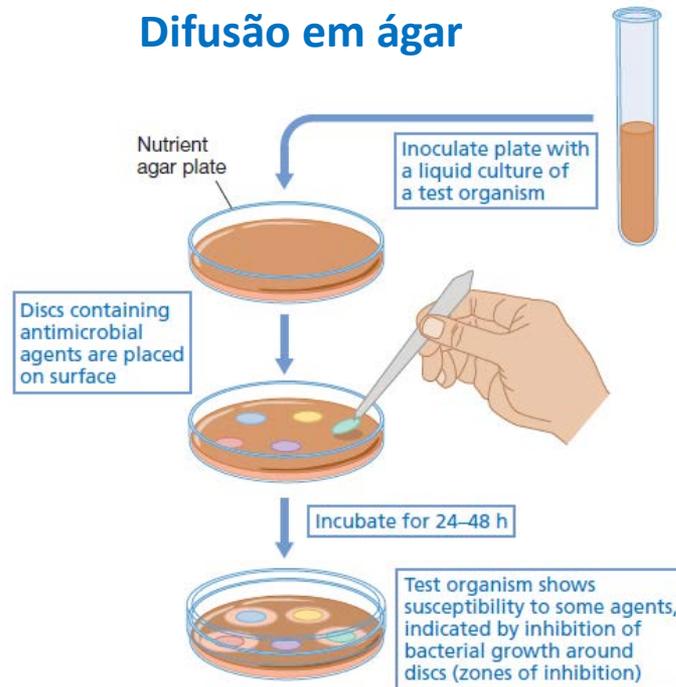
E contém regiões promotoras

# 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

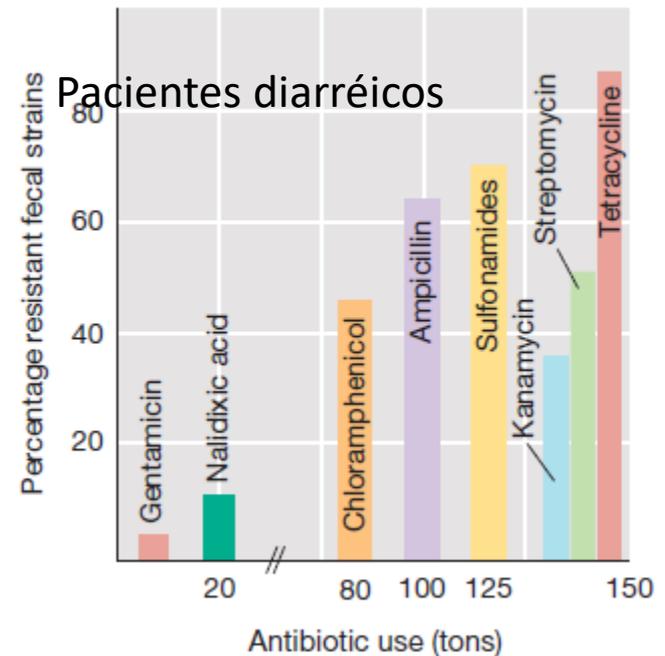


# Alguns Fatores que Favorecem a Disseminação dos Plasmídeos R

- 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



# 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