

Mecanismos de ação de antimicrobianos e resistência bacteriana

Antimicrobial mechanisms of action and bacterial resistance

Carolina Boesel Scherer - Doutoranda na Universidade Federal de Minas Gerais cbscherer@gmail.com

Larissa Silveira Botoni - Doutoranda na Universidade Federal de Minas Gerais

Adriane Pimenta Costa-Val - Prof. Dra. Universidade Federal de Minas Gerais

Scherer CB, Botoni SL, Costa-Val AP. Medvep Dermato - Revista de Educação Continuada em Dermatologia e Alergologia Veterinária; 2016; 4(13); 12-20.

Resumo

Os mecanismos de ação de antimicrobianos são estudados e aprimorados há diversas décadas, porém a capacidade dos microrganismos de inativá-los ou burlá-los, torna a busca por resultados satisfatórios cada vez mais difícil, já que, além da resistência natural, bactérias também possuem a capacidade de sofrer mutações para se auto-preservar e transmitir a adaptação para gerações seguintes. A resistência bacteriana é hoje um problema mundial que envolve questões terapêuticas, epidemiológicas, de saúde pública, de pesquisa e industrial. Novos antibióticos precisam estar constantemente sendo estudados e desenvolvidos, além da busca por novas alternativas de tratamento, pois a capacidade adaptativa bacteriana parece ser uma fonte inesgotável.

Palavras-chave: antibiótico, efeitos de drogas, farmacodinâmica, classificação das drogas.

Abstract

The antimicrobial action mechanisms are studied and improved for several decades, but the ability of microorganisms to inactivate or circumvent them, makes the search for satisfactory results increasingly difficult, since in addition to the natural resistance, bacteria also have the ability to mutate to self-preserve and transmit the adaptation to future generations. Bacterial resistance is now a worldwide problem that involves therapeutic, epidemiological, public health, research and industrial issues. New antibiotics need to be constantly being studied and developed, beyond the search for new treatment alternatives, because the bacterial adaptive capacity seems to be an inexhaustible source.

Keywords: antibiotic, drug effects, pharmacodynamics, drug classification.

Introdução

A resistência bacteriana aos antimicrobianos é um problema multifatorial com implicações microbiológicas, terapêuticas, epidemiológicas e de saúde pública. Infelizmente, a despeito do uso de antibióticos, existem nas populações microbianas, microrganismos naturalmente resistentes e o uso de antimicrobianos apenas seleciona esses microrganismos (1) e, independentemente da resistência natural, um microrganismo poderá tornar-se resistente quando há o surgimento de mutações nos seus próprios genes ou se houver transferência de genes de resistência provenientes de outra bactéria (2).

No início dos anos 1940, quando a penicilina começou a ser usada de forma terapêutica, acreditou-se que teriam fim as enfermidades causadas por bactérias. Ainda não era de conhecimento da comunidade científica que estes microrganismos possuíam grande capacidade de desenvolver mecanismos de resistência e, já nos anos 1950, foram descobertas as primeiras cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA) (3). Desse modo, no final dos anos 1950, para combater estafilococos resistentes, foram criadas as penicilinas semi-sintéticas como a oxacilina, meticilina, nafcilina e dicloxacilina, que possuem radicais que as protegem da ação das penicilinas produzidas por estes microrganismos, não permitindo que o anel β -lactâmico se abra. Porém, já em 1961 surgiram bactérias resistentes a estas novas penicilinas, comprovando a plasticidade do genoma destas bactérias e a capacidade dos estafilococos em se adaptar a pressão seletiva dos antibióticos (4).

O aparecimento de cepas resistentes à meticilina, a partir da década de 1960, tornou-se um problema clínico grave. Esta resistência é determinada pela alteração da enzima alvo dos antibióticos β -lactâmicos. A alteração produz uma nova enzima com baixa afinidade pelo antibiótico, que reduz a sensibilidade destas bactérias aos antibióticos β -lactâmicos (5). Embora alguns estudos tenham mostrado a sensibilidade destes microrganismos a uma nova geração de cefalosporinas, cujo principal representante é o ceftaroline (6,7), em 2014 já começam os relatos de alta resistência destes microrganismos à essa nova medicação (8). Atualmente, em praticamente todas as partes do mundo, os *Staphylococcus* spp. mostram resistência, acima de 60% à penicilina G, penicilina V, ampicilina, amoxicilina e carbenicilina.

Em 2006, foi publicado um trabalho onde uma coleção de bactérias do gênero *Streptomyces*, provenientes do solo, eram resistentes a diversos antimicrobianos, entre eles a daptomicina, quinupristina-dalfopristina e telitromicina, todos agentes liberados para utilização pela *Food and Drug Administration* (FDA), dos Estados Unidos, na década anterior (9).

Desde a criação dos primeiros antimicrobianos, a pressão seletiva por diferentes fármacos continuou ao longo das décadas e os microrganismos passaram a desenvolver diferentes mecanismos de resistência, levando populações inteiras a apresentar resistência a múltiplas drogas. Alguns dos organismos mais problemáticos, atualmente, além do MRSA, incluem *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* com β -lactamases de espectro estendido, enterococos resistentes à vancomicina e MRSA resistentes à vancomicina (10).

Os mecanismos de resistência bacteriana parecem ser inesgotáveis, com infindáveis possibilidades de novas mutações ou formas de transferência de resistência, causando uma crise na indústria farmacêutica, que tem sua capacidade de introduzir novas medicações diminuídas, já que há um alto custo nas pesquisas que necessitam ser realizadas com uma escassa recuperação dos gastos (4).

O objetivo deste trabalho é revisar os mecanismos de ação de antimicrobianos e os mecanismos de resistência bacteriana, chamando a atenção para a importância da pesquisa constante destes mecanismos.

2.Revisão de literatura

2.1.Mecanismo de ação dos antimicrobianos

Um mesmo microrganismo pode desenvolver vários mecanismos de resistência a um ou múltiplos antimicrobianos e, da mesma maneira, um fármaco pode ser inativado por diferentes mecanismos de espécies bacterianas diferentes, motivo pelo qual o estudo da resistência aos antimicrobianos torna-se complexo (3).

2.1.1.Antibióticos que agem na parede celular e na membrana celular

Para que um antimicrobiano possa exercer sua ação inibindo ou destruindo um microrganismo,

ele deve atravessar a parede e a membrana celular da bactéria e então fixar-se ao seu alvo (3). A síntese da parede celular bacteriana envolve uma via metabólica complexa, onde precursores localizados no citoplasma são ligados enzimaticamente antes de serem transportados para a parede externa (11). A ação farmacológica dos antibióticos interfere na síntese de peptidoglicano que é responsável por manter a integridade da parede celular da bactéria (12). Também é através da parede celular que ocorre a difusão não-específica de solutos hidrofílicos, geralmente através de porinas (13).

2.1.1.1.β-lactâmicos

Penicilinas, cefalosporinas, carbapenênicos, inibidores de β-lactamases e monobactâmicos são antibióticos que agem na parede celular das bactérias (14).

Conhecidas por seu amplo espectro de ação, eficácia comprovada e perfil de segurança favorável, as cefalosporinas são a classe de antimicrobianos mais prescrita no mundo (3,15). As bactérias desenvolvem pelo menos três mecanismos de resistência que são independentes, mas podem agir sinergicamente contra β-lactâmicos: alteração das enzimas-alvo, alteração da membrana externa e produção de enzimas que inativam o fármaco (β-lactamases). A modificação da membrana externa, quando é o único mecanismo de resistência utilizado pela bactéria, não tem importância, porém, quando associado com a produção de β-lactamases pode ser decisiva, principalmente em Gram-negativos (3), pois nestas bactérias, o antimicrobiano precisa penetrar através das porinas presentes na membrana celular externa e ligar-se a receptores proteicos bacterianos designados por PBPs ou transpeptidases e conseguir inativá-las, impedindo assim a etapa final da síntese da parede celular, o que ocorre com maior facilidade em bactérias Gram-positivas, já que o polímero de peptidoglicano encontra-se mais próximo à superfície, permitindo a ligação do antibiótico às PBPs mais facilmente (12).

2.1.1.2.Peptídeos

2.1.1.2.1.Glicopeptídeos

As micobactérias, os fungos e as bactérias Gram-negativas são resistentes aos aminoglicosídeos devido à incapacidade destes fármacos atravessarem a parede celular microbiana e assim

chegarem ao sítio de ação (3). Glicopeptídeos isolados a partir de bactérias, incluindo a vancomicina e teicoplanina, têm papel importante no tratamento de infecções graves causadas, principalmente, por bactérias Gram-positivas (14). A teicoplanina e a vancomicina ligam-se a porção terminal D-alanil-D-alanina nas cadeias peptídicas do peptidoglicano impedindo a formação de pontes entre estas cadeias (12). O surgimento e propagação da resistência bacteriana têm estimulado o desenvolvimento de novos análogos destes glicopeptídeos com propriedades antimicrobianas mais eficazes (14). O mecanismo de ação proposto envolve justamente a inibição da síntese do peptidoglicano, que afeta a síntese da parede celular, provocando modificações na pressão osmótica, tornando a célula bacteriana susceptível à lise (16).

2.1.1.2.2.Peptídeos não-ribossomais

Classe representada pela bacitracina, gramicidina e polimixina B, são drogas que afetam a permeabilidade da membrana bacteriana por facilitarem o movimento descontrolado de íons através dela (17). A bacitracina, utilizada exclusivamente em aplicações tópicas, inibe a desfosforilação do transportador pirofosfato C-55-isoprenil pela fosfatase da membrana citoplasmática bacteriana, inibindo o transporte do peptidoglicano (16).

2.1.1.2.3.Lipopeptídeo

A daptomicina é um lipopeptídeo cíclico com mecanismo de ação que envolve, principalmente, a interação com fosfolípidos da membrana citoplasmática na presença de íons de cálcio, causando extravasamento de íons de potássio para o meio extracelular e destruição da parede celular bacteriana (18). Também age bloqueando a síntese do ácido lipoteicoico, componente da membrana externa de bactérias Gram-positivas (19).

2.1.2.Antimicrobianos que agem na inibição da síntese proteica

O ribossomo é o destino de diversos antibióticos, entre eles, aminoglicosídeos, tetraciclina e macrolídeos, que interferem em processos essenciais da síntese de proteínas (19).

2.1.2.1. Tetraciclínas

Tetraciclínas possuem propriedades, tais como amplo espectro de ação, baixa toxicidade e baixo custo, que favoreceram o seu uso indiscriminado, principalmente entre as décadas de 1950 e 1970, e, conseqüentemente, um aumento significativo da resistência bacteriana a essas drogas (20). O mecanismo de ação das tetraciclínas envolve a ligação reversível à subunidade 30S do ribossomo bacteriano, o que impede a ligação do aminoacil-t-RNA no sítio A do ribossomo e a adição de aminoácidos, o que impede a síntese proteica (21).

2.1.2.2. Aminoglicosídeos

Os mais utilizados representantes dessa classe de antimicrobianos são a amicacina, estreptomicina, gentamicina, neomicina e tobramicina, que ligam-se à parede celular bacteriana e, através de processo dependente de energia, são transportados para o citoplasma, onde ligam-se a fração 30S do RNAr, causando uma leitura errada do RNAm, o que produz uma seqüência alterada de proteínas codificadas que interfere na permeabilidade da membrana, causando desequilíbrio eletrolítico e lise bacteriana (22).

2.1.2.3. Cloranfenicol

O cloranfenicol, antibiótico com efeito bacteriostático e bactericida, exerce sua atividade ligando-se a subunidade 50S do ribossomo e parece inibir o movimento dos ribossomos ao longo do RNAm pela inibição da peptidiltransferase, sua ação também impede a ligação do RNAt com conseqüente não codificação de novos aminoácidos necessários à síntese proteica (19).

2.1.2.4. Macrolídeos

Os macrolídeos, representados por azitromicina, claritromicina e eritromicina, são agentes bacteriostáticos que agem ligando-se ao RNAr 23S da subunidade 50S, interferindo assim na reações de transpeptidação e translocação, bloqueando a biossíntese de proteínas bacterianas (19).

2.1.2.5. Licosamidas

A clindamicina, principal representante das licosamidas, liga-se a subunidade 50S do ribossomo impedindo

a elongação das proteínas. Também age alterando a superfície bacteriana, facilitando a opsonização, fagocitose e destruição intracelular das bactérias (23).

2.1.2.6. Oxazolidinonas

Representado pela linezolida, essa classe de antimicrobianos difere dos restantes inibidores proteicos que agem diretamente no processo de translação, pois ela liga-se a subunidade 50S ribossomal, impedindo a sua união com a subunidade 30S e conseqüentemente a formação do ribossomo 70S, essencial para a síntese proteica (24).

2.1.3. Inibidores da síntese do ácido nucleico

2.1.3.1. Quinolonas

O ciprofloxacino é o principal representante dessa classe, e também o enrofloxacinol largamente utilizado em veterinária. As quinolonas agem inibindo a topoisomerase IV de bactérias Gram-positivas e a topoisomerase II, também chamada de DNA-girase, em bactérias Gram-negativas, enzimas essenciais à replicação e transcrição do DNA bacteriano, o que impede o super-enrolamento do DNA. Sem o super-enrolamento, não há separação das cadeias do DNA, o que inibe a transcrição e a síntese proteica (10).

2.1.3.2. Rifampicina

A rifampicina, utilizada clinicamente como parte da combinação de fármacos para o tratamento da tuberculose, liga-se a subunidade β da RNA polimerase, impedindo a transcrição do RNAm e conseqüente síntese de proteínas (10).

2.1.4. Inibidores de processos metabólicos

2.1.4.1. Sulfonamidas

O sulfametoxazol associado com o trimetoprim é o antimicrobiano mais amplamente utilizado dessa classe. Cada uma dessas drogas causa o bloqueio de

uma etapa do metabolismo do ácido fólico, o sulfametoxazol bloqueia a enzima di-hidropteroatosintetase, presente somente em bactérias, e o trimetoprim inibe a di-hidrofolatoredutase, ambas enzimas atuam na via de biossíntese de um importante cofator que fornece carbono para a síntese de bases pirimidínicas constituintes dos ácidos nucleicos (17).

2.2. Definição de resistência

De uma maneira prática, a resistência ocorre quando o crescimento bacteriano só pode ser inibido em concentrações superiores às quais o antimicrobiano é capaz de alcançar no sítio da infecção (3).

A resistência dos microrganismos aos antimicrobianos é definida através de técnicas baseadas em antibiogramas, sendo estabelecida de forma quantitativa a atividade *in vitro* dos antimicrobianos. Estas técnicas permitem que seja definida a concentração mínima inibitória (CMI), que é a quantidade necessária de determinado antibiótico capaz de inibir o crescimento, *in vitro*, de 10⁵ bactérias/mL. A resistência também pode ser definida através da medição de halos inibitórios formados por discos impregnados com antimicrobiano em um cultivo bacteriano em meio sólido. Comitês como o *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) nos Estados Unidos e o *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) na Europa, vêm definindo pontos de corte, dividindo em categorias clínicas (sensível, intermediário e resistente) a resposta ao antibiograma, que predizem a possibilidade de êxito ou fracasso no uso de determinado antibiótico (25).

Alguns estudos têm demonstrado que é maior a predição de fracasso para cepas resistentes do que a predição de êxito para cepas sensíveis (25).

2.3. Mecanismos de resistência

Bactérias podem manifestar resistência a antimicrobianos através de uma variedade de mecanismos. Algumas espécies de microrganismos são naturalmente resistentes a todos os membros de uma classe de antimicrobianos. De maior preocupação, são os casos de resistência adquirida, onde populações inicialmente sensíveis de bactérias tornam-se resistentes a um agente bacteriano e proliferam sob a pressão seletiva do uso desse agente (26).

Mecanismos intrínsecos são encontrados naturalmente no cromossomo do microrganismo, tais como

a AmpC β -lactamase de bactérias Gram-negativas e alguns sistemas de efluxo de multi-resistência à fármacos (10). Mecanismos adquiridos envolvem mutações em genes que são alvos dos antimicrobianos. Este material genético mutante é transferido para outro microrganismo do mesmo gênero (1) ou entre gêneros diferentes, incluindo a transferência entre microrganismos evolutivamente distantes como bactérias Gram-negativas e Gram-positivas (27), através de plasmídeos, bacteriófagos, transposons ou outro material genético móvel (10).

2.3.1. Causas genéticas

O processo de replicação do DNA não é completamente conhecido. Em média, uma mutação em um gene em particular, ocorre em cerca de uma a cada 1x10⁸ bactérias de uma população, se o gene proporciona uma vantagem competitiva em termos de sobrevivência, quando existe a ação de um agente antimicrobiano, a população sem o gene mutante e, portanto, sensível, morre ou é inibida, enquanto a população que contém o gene mutante sobrevive, substituindo a população original. Este é o princípio básico da seleção de bactérias por antibióticos (25).

São conhecidos três mecanismos básicos de transferência de genes de resistência: transformação, quando microrganismos incorporam segmentos de DNA estrangeiro ao seu cromossomo; transdução, quando genes são transferidos através de um bacteriófago; e conjugação, que é o meio mais importante, devido à sua frequência e consequências epidemiológicas (10). A conjugação depende da aquisição, por uma bactéria sensível, de um ou mais plasmídeos que contém genes de resistência. Plasmídeos conjugativos contém genes responsáveis pelas codificações de proteínas que permitem a sua transferência entre bactérias, sendo ou não da mesma espécie. Os plasmídeos podem se disseminar por outros elementos genéticos como transposons e integrons, ou integrar-se ao cromossomo da bactéria receptora e assim assegurar sua estabilidade (25). Através de mecanismos de troca genética e mutações, bactérias sensíveis podem tornar-se resistentes a várias classes de antimicrobianos (10).

Mutações espontâneas podem causar resistência regulando a produção de enzimas que inativam o agente antimicrobiano; alterando um canal de proteína que é requerido para a entrada do agente antimicrobiano na célula; através de bombas de efluxo que expulsam o antimicrobiano da célula; alterando o alvo ao qual se liga o agente antimicrobiano, causando uma modificação ou eliminando o local de ligação (3,26).

2.3.2. Alteração enzimática

Existem dois tipos de enzimas que causam alteração em agentes antimicrobianos, aquelas que degradam os antibióticos, como as β -lactamases; e aquelas que realizam transformações químicas nos antimicrobianos, inativando-os. Entre estas estão enzimas que inativam aminoglicosídeos, macrolídeos, cloranfenicol e tetraciclina (3, 10).

Muitos microrganismos, em especial os Gram-negativos, possuem genes intrínsecos que codificam enzimas do tipo β -lactamases e sua quantidade e sua natureza influenciam no fenótipo de resistência. Enzimas como as cefamicinas tipo AmpC e carbapenemases são capazes de hidrolisar a grande maioria dos antimicrobianos β -lactâmicos atualmente disponíveis (25).

Enzimas que inativam aminoglicosídeos são o principal mecanismo de resistência bacteriana contra estes antimicrobianos. Dezenas de enzimas deste tipo interferem em processos de O-fosforilação, N-acetilação e O-nucleotidilação e, ao modificar a estrutura do aminoglicosídeo geram um novo composto incapaz de inibir o microrganismo (22).

2.3.3. Permeabilidade da membrana

A membrana externa da parede celular de bactérias Gram-negativas é uma barreira para ambos os compostos, hidrofóbicos e hidrofílicos. A fim de contornar esta barreira de permeabilidade, estes microrganismos desenvolveram proteínas do tipo porina que funcionam como entrada e saída inespecífica para antimicrobianos e outras moléculas pequenas de produtos químicos e orgânicos. Mutações que diminuem a expressão da porina contribuem para a resistência aos antimicrobianos (10).

2.3.4. Sistemas de efluxo

Historicamente, pensava-se que a membrana celular de bactérias Gram-negativas afetava a sensibilidade aos antimicrobianos por não deixar que estes penetrassem na célula. Porém, estudos mais recentes, têm mostrado que a maioria dos agentes antimicrobianos penetram estes microrganismos, mas não conseguem chegar ao alvo intracelular, pois são expulsas da bactéria através de sistemas de efluxo (28).

Os microrganismos possuem proteínas de expulsão que situam-se na membrana celular e que, mediante consumo de energia, eliminam para o meio externo os antimicrobianos que penetraram na célula. Estes sistemas geralmente são formados por uma proteína que

atua como um canal por onde o antimicrobiano é expulso e outra que age como acopladora (25).

O sistema de efluxo foi descrito a primeira vez como um mecanismo de resistência às tetraciclina por McMurry e colaboradores em 1980 (10). A maioria das proteínas de efluxo de fármacos pertence a cinco famílias de proteínas; duas superfamílias: Cassete de Ligação ao ATP (CLA) e Facilitador Maior (FM); e três pequenas famílias: Composto de Extrusão de Multidrogas e Tóxicos (CEMT); Pequena Resistência Multidrogas (PRM) e Divisão de Células de Nódulo-Resistência (DNR) (28).

Efluxo através de unidades de hidrólise de ATP, que ocorre em proteínas da família CLA, são chamadas de transporte primário. Efluxo de proteínas nas famílias DNR, FM, PME e CEMT ocorrem pela impulsão da força motriz de prótons e é chamado de transporte secundário (10).

Alguns sistemas eliminam somente um tipo de substrato, como por exemplo, as tetraciclina. Outros, denominados genericamente de bombas de expulsão multidrogas, podem expulsar diversos tipos de substratos e são mais relevantes na clínica (25).

Os sistemas de efluxo sozinhos causam moderado aumento da resistência, porém a expressão de múltiplas bombas de expulsão ou a sua associação com outros mecanismos em uma mesma bactéria pode aumentar consideravelmente seu nível de resistência antimicrobiana (25).

2.3.5. Alteração do alvo

Constituintes da parede celular, ribossomos e proteínas têm sua estrutura modificada a partir de genes que os expressam, fazendo com que o alvo não seja reconhecido pelo fármaco, diminuindo a sua potência (18).

Alterações no sítio de ligação dos antimicrobianos são relevantes tanto em bactérias Gram-positivas quanto em Gram-negativas, sendo hoje, a resistência à meticilina encontrada em MRSA uma das principais, se não a mais importante, causa mundial de problemas com resistência bacteriana (25). A resistência é transmitida pelo gene *mecA*, que tem origem cromossômica e está localizado em um elemento genético móvel, o *staphylococcal chromossome cassette mec* (SCCm), que é responsável pela alteração na codificação da proteína de ligação à penicilina (PBP2a) (29). A produção dessa alteração na PBP2a confere resistência à outros derivados β -lactâmicos (5).

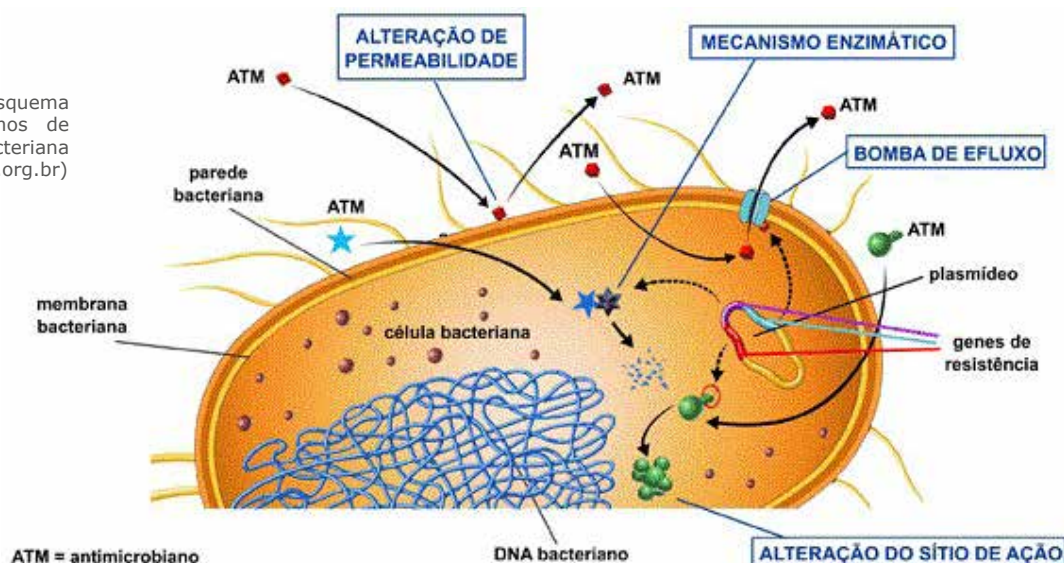
O mais estudado mecanismo de resistência à qui-

nolonas em isolados clínicos são as alterações da DNA-girase e da topoisomerase IV (25). Essas alterações são consequência de mutações na região determinante de resistência à quinolonas de genes cromossômicos que codificam essas topoisomerases do tipo II (*gyrA*, *gyrB*, *parC* e *parE*) para o tipo IV em bactérias como *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptococcus pneu-*

moniae e *Salmonella spp.*(26). O efeito desse tipo de resistência específica é acumulativo, ou seja, apenas uma mutação causa baixa resistência, o aumento do número dessas mutações causa incremento de forma sequencial no nível de resistência (25).

Os mecanismos de resistência bacteriana estão representados na Figura 1.

Figura 1 - Esquema dos mecanismos de resistência bacteriana (Fonte: anvisa.org.br)



2.4. Novos fármacos

A resistência bacteriana a antibióticos vem crescendo dia após dia tanto na comunidade quanto no ambiente hospitalar, apesar disso, somente três novas classes de antibióticos foram introduzidas no merca-

do humano desde 2000 (15), e somente dois antimicrobianos aprovados pela FDA possuem mecanismo de ação diferente daqueles que são desenvolvidos desde a década de 1930 (Quadro 1), a oxazolidinonazolidina e o lipopeptídeo daptomicina (30).

Ano	Classe	Alvo	Exemplo
1935	Sulfonamida	Ácido fólico	Sulfametaxazol
1940	B-lactâmicos	Parede celular	Penicilina G
1949	Policetídeos	Biossíntese proteica	Tetraciclina
1949	Fenilpropanoides	Biossíntese proteica	Cloranfenicol
1950	Aminoglicosídeos	Biossíntese proteica	Tobramicina
1952	Macrolídeos	Biossíntese proteica	Eritromicina
1958	Glicopeptídeos	Parede celular	Vancomicina
1962	Quinolonas	Replicação do DNA	Ciprofloxacino
1962	Estreptograminas	Biossíntese proteica	Pristinamicina
2000	Oxazolidinonas	Biossíntese proteica	Linezolida
2003	Lipopeptídeos	Membrana bacteriana	Daptomicina

Adaptado: vonNussbaum et al(19)

Quadro 1 - Ano de lançamento das classes de antibacterianos para terapia humana

Mecanismos de ação de antimicrobianos e resistência bacteriana

Duas novas cefalosporinas com atividade Gram-positiva expandida, ceftarolinefosamil e ceftobiprole, a segunda ainda não liberada para utilização em humanos, são as mais novas drogas com ação anti-MRSA e anti-*S. aureus* resistente à vancomicina (VRSA), e, assim como outros β -lactâmicos, agem ligando-se à PBP na parede celular bacteriana, porém sua atividade é atribuída à habilidade de ligar-se também a PBP2a, proteína modificada pela ação do gene *mecA* (15).

A telavancina, um derivado lipoglicopeptídico da vancomicina, possui rápida atividade bactericida e múltiplos mecanismos de ação, exibindo potente ação

in vitro contra bactérias Gram-positivas de grande importância clínica, inclusive contra MRSA, ação essa atribuída à adição de um grupo hidrofílico à cadeia hidrofóbica, o que aumenta a atividade contra isolados com reduzida susceptibilidade glicopeptídica (31).

Numerosas agências e sociedades profissionais tem tentado chamar atenção para a falta de novos antibióticos e, recentemente, a *Infectious Diseases Society of America* aprovou um programa para o desenvolvimento de novas drogas antibacterianas (Quadro 2), seja através da descoberta de novas classes ou de novas moléculas em classes antimicrobianas já existentes (32).

Droga	Classe	Espectro de ação	Fase de desenvolvimento
Besifloxacina	Quinolona	Gram-positivo e Gram-negativo	Aprovado pela FDA
Ceftaroline Fosamil	Cefalosporina	Gram-positivo	Aprovado pela FDA
Ceftazidime-Avibactam	Cefalosporinas+inibidor de β -lactamase	<i>P. aeruginosa</i> multirresistente e enterobactérias	III**
Ceftobiprole	Cefalosporinas	Gram-positivo e Gram-negativo	III
Ceftolozane-tazobactam	Cefalosporinas+inibidor de β -lactamase	Gram-negativo	III
Cetromicina	Cetolídeo	Gram-positivo e Gram-negativo	III
Dalbavancina	Glicopeptídico	Gram-positivo	II*
Delafloxacina	Quinolona	Amplo espectro, incluindo MRSA	II
Doripenem	Carbapenem	Gram-negativo	Aprovado pela FDA
Eravaciclina	Tetraciclina	Gram-negativo, excluindo <i>Pseudomonas</i>	II
JNJ-Q2	Quinolona	Gram-positiva, incluindo MRSA	II
MK-7655	Inibidor de β -lactamase	Gram-negativo	II
Nemonoxacina	Quinolona	Gram-positivo e Gram-negativo	III
Omadaciclina	Tetraciclina	Gram-positivo e Gram-negativo	III
Oritavancina	Glicopeptídico	Gram-positivo, incluindo MRSA, VRSA	III
Panipenem	Carbapenem	Gram-positivo e Gram-negativo	III
Plazomicina	Aminoglicosídeo	Enterobactérias multirresistentes e <i>S. Aureus</i>	II
Radezolida	Oxazolidinona	Gram-positivo	II
Razupenem	Carbapenem	Gram-positivo e Gram-negativo	II
Solítromicina		Gram-positivo	III
Tebipenem-pivoxil	Carbapenem	Gram-positivo e Gram-negativo	II
Tedizolifosfato	Oxazolidinona	Gram-positivo, incluindo MRSA	III
Telavancina	Glicopeptídico	Gram-positivo	Aprovado pela FDA
Tomopenem	Carbapenem	Gram-positivo, incluindo MRSA e Gram-negativo	II

*Fase II: Estudo Terapêutico Piloto, primeiros estudos controlados em pequenos grupos de pacientes (100 a 200) afetados por uma determinada enfermidade ou condição, para demonstrar efetividade potencial da medicação, sua segurança, eficácia, biodisponibilidade e bioequivalência de diferentes formulações.

**Fase III – feita em larga escala, com diferentes populações de pacientes, com população mínima de 800. Essa fase visa o estabelecimento do perfil terapêutico da droga: indicações, dose e via de administração, contra-indicações, efeitos colaterais, medidas de precaução, basicamente, é a fase em que é formulada a bula(33).

Adaptado: Bassetti(15)

Quadro 2 - Novos antibióticos aprovados e/ou em desenvolvimento

Considerações finais

Mais de sete décadas se passaram desde a criação do primeiro antimicrobiano e, com o uso indiscriminado dessa nova arma contra infecções, não houve demora na apresentação de resistência bacteriana, o que acarretou a atual distribuição mundial de microrganismos multirresistentes.

A propagação de microrganismos multirresistentes implica na necessidade de desenvolvimento, à curto e médio prazo, de novas drogas capazes de conter o seu avanço ou na busca por terapias alternativas e, para isso, é necessário melhor compreensão dos mecanismos de resistência bacteriana, além de educação para o uso racional de antimicrobianos.

Referências

1. Levy SB, Marshall B. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nat Med.* 2004;10(12 Suppl):S122-9.
2. Livermore DM. Introduction: the challenge of multiresistance. *International J Antimicrobial Agents.* 2007;29:S1-S7.
3. Daza-Perez RM. Resistencia bacteriana a antimicrobianos: su importancia en la toma de decisiones en la práctica diaria. *Inform Terap Sis Nac Salud.* 1998;22(3):57-67.
4. Casellas JM. Resistencia a los antibacterianos en América Latina: consecuencias para la infectología. *Rev Panam Salud Pública.* 2011;30(6):519-28.
5. Weese JS, van Duijkeren E. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus pseudintermedius* in veterinary medicine. *Vet Microbiol.* 2010;140(3-4):418-29.
6. Biek D, Critchley IA, Riccobene TA, Thye DA. Ceftaroline fosamil: a novel broad-spectrum cephalosporin with expanded anti-Gram-positive activity. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(4):iv9-16.
7. Poon H, Chang MH, Fung HB. Ceftaroline fosamil: a cephalosporin with activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Ther.* 2012;34(4):743-65.
8. Long SW, Olsen RJ, Mehta SC, Palzkill T, Cernoch PL, Perez KK, et al. PBP2a mutations causing high-level ceftaroline resistance in clinical methicillin-resistant aureus isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(11):6668-74.
9. D'Costa VM, McGrann KM, Hughes DW, Wright GD. Sampling the antibiotic resistance. *Sci.* 2006;311(5759):374-7.
10. Alekshun MN, Levy SB. Molecular mechanisms of antibacterial multidrug resistance. *Cell.* 2007;128(6):1037-50.
11. Bush K. Antimicrobial agents targeting bacterial cell walls and cell membranes. *Rev Sci Tech (International Office of Epizootics).* 2012;31(1):43-56.
12. Soares GMS, Figueiredo LC, Faveri M, Cortelli SC, Duarte PM, Feres M. Mechanisms of action of systemic antibiotics used in periodontal treatment and mechanisms of bacterial resistance to these drugs. *J Applied Oral Sci.* 2012;20(3):295-309.
13. Nikaido H. Molecular Basis of Bacterial Outer Membrane Permeability Revisited. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2003;67(4):593-656.
14. Lima TB, Pinto MF, Ribeiro SM, de Lima LA, Viana JC, Gomes Junior N, et al. Bacterial resistance mechanism: what proteomics can elucidate. *FASEB J.* 2013;27(4):1291-303.
15. Bassetti M, Merelli M, Temperoni C, Astilean A. New antibiotics for bad bugs: where are we? *Ann Clin MicrobiolAntimicrobials.* 2013;12(1):1.
16. Kahne D, Leimkuhler C, Lu W, Walsh C. Glycopeptide and lipoglycopeptide antibiotics. *Chemical Reviews.* 2005;105(2):425-48.
17. Walsh C. Antibiotics: actions, origins, resistance. 2003. Washington, DC: ASM.
18. Silveira GP, Nome F, Gesser JC, Terenzi M. Estratégias utilizadas no combate a resistência bacteriana. *Quím Nova.* 2006;29(4):844.
19. von Nussbaum F, Brands M, Hinzen B, Weigand S, Habich D. Antibacterial natural products in medicinal chemistry--exodus or revival? *Angew Chem Int Ed Engl.* 2006;45(31):5072-129.
20. Pereira-Maia EC, Silva PP, Almeida Wd, SANTOS Hd, Marcial BL, Ruggiero R, et al. Tetraciclinas e gliciciclinas: uma visão geral. *Quím Nova.* 2010;33(3):700-6.
21. Shlaes DM. An update on tetracyclines. *Curr Opin Investigat Drugs.* 2006;7(2):167-71.
22. Kotra LP, Haddad J, Mobashery S. Aminoglycosides: Perspectives on Mechanisms of Action and Resistance and Strategies to Counter Resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44(12):3249-56.
23. Tenson T, Lovmar M, Ehrenberg M. The Mechanism of Action of Macrolides, Lincosamides and Streptogramin B Reveals the Nascent Peptide Exit Path in the Ribosome. *J Molecular Biol.* 2003;330(5):1005-14.
24. Bozdogan B, Appelbaum PC. Oxazolidinones: activity, mode of action, and mechanism of resistance. *Int J Antimicrob Agents.* 2004;23(2):113-9.
25. Martínez-Martínez L, Calvo J. Desarrollo de las resistencias a los antibióticos: causas, consecuencias y su importancia para la salud pública. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28:4-9.
26. Tenover FC. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *Am J Infect Control.* 2006;34(5 Suppl 1):S3-10; discussion S64-73.
27. Courvalin P. Transfer of antibiotic resistance genes between gram-positive and gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994;38(7):1447.
28. Li X-Z, Nikaido H. Efflux-mediated drug resistance in bacteria. *Drugs.* 2004;64(2):159-204.
29. Cain CL. Antimicrobial resistance in staphylococci in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2013;43(1):19-40.
30. Candel González FJ. Daptomicina en el contexto de la resistencia a los antimicrobianos en bacterias grampositivas. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30:10-6.
31. Mendes RE, Moet GJ, Janeček MJ, Jones RN. In vitro activity of telavancin against a contemporary worldwide collection of aureus isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(6):2704-6.
32. Policy IP. The 10 '20 initiative: pursuing a global commitment to develop 10 new antibacterial drugs by 2020. *Clin Infect Dis.* 2010;50:1081-3.
33. DeLucia R, Planeta CS, Lepsch L. Farmacoterapêutica. Desenvolvimento de Farmacos. In: DeLucia R, editor. *Farmacologia Integrada: Uso Racional de Medicamentos.* 5ªed. São Paulo: Clube de Autores; 2010.p.77.

Recebido para publicação em: 02/09/2016.
Enviado para análise em: 24/09/2016.
Aceito para publicação em: 03/01/2017.