

FUNDAÇÃO EDUCAÇÃO VALE DO SÃO FRANCISCO - FEVASF  
ESCOLA SUPERIOR EM MEIO AMBIENTE – ESMA  
CURSO DE BIOMEDICINA  
JOYCELÂNE BARBOSA SOARES

RESISTÊNCIA BACTERIANA AOS ANTIBIÓTICOS

IGUATAMA -MG

2022

JOYCELÂNE BARBOSA SOARES

RESISTÊNCIA BACTERIANA AOS ANTIBIÓTICOS

Trabalho de conclusão de curso II apresentado ao curso de Biomedicina da Faculdade Iguatama – FEVASF, como requisito para a obtenção do título de bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Dr. Lucas Vieira Faria

IGUATAMA -MG

2022

Dados Internacionais de catalogação na Publicação (CIP)  
Biblioteca Central “Alto São Francisco”

S676r Soares, Joycelane Barbosa.

Resistência bacteriana aos antibióticos / Joycelane Barbosa Soares. Fundação Educacional Vale do São Francisco – FEVASF-MG. Iguatama, 2022.

35 f.

Orientador: Prof. Dr, Lucas Vieira de Faria.

Trabalho de Conclusão de Curso (Biomedicina) - Fundação Educacional Vale do São Francisco – FEVASF-MG, Iguatama, 2022.

1. Resistência bacteriana. 2. Adaptação. 3. Evolução. I. Título.

CDU 579.61

Catalogação elaborada na Fonte pela Bibliotecária  
Letícia Helena Melo - CRB6-2953

JOYCELÂNE BARBOSA SOARES

RESISTÊNCIA BACTERIANA AOS ANTIBIÓTICOS

Trabalho de conclusão de curso I apresentado ao curso de Biomedicina da Faculdade Iguatama – FEVASF, como requisito para a obtenção do título de bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Dr. Lucas Faria Vieira.

---

Prof. Dr. Lucas Faria Vieira

Faculdade Iguatama

Orientador

---

Prof. João Arthur de Carvalho

Faculdade Iguatama

Examinador Interno

---

Prof. Msc Mariana Teixeira de Faria

Faculdade Iguatama

Examinadora Interna

Iguatama, 12 de dezembro de 2022

Para meus amigos e familiares.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus pelo dom da vida, por me dar força e saúde para superar todos os obstáculos ao longo desta caminhada.

Aos meus pais pelo apoio, compreensão e valores transmitidos.

Ao meu marido Marcos e meu filho João Marcos que suportaram minha ausência e foram meu porto-seguro em momentos difíceis, enquanto me dedicava a elaboração e realização deste trabalho.

Aos meus professores, em especial ao meu orientador Lucas Vieira Faria e a banca avaliadora João Arthur de Carvalho e Mariana Teixeira de Faria pelas correções ensinamentos e todos os conhecimentos compartilhados que me permitiu apresentar um melhor desempenho no meu processo de formação pessoal e profissional.

Encontre a situação que gera seu problema e mude-a. Examine pontos onde você está travando. Você acha que depois de escrever uma versão de alguma coisa não vai poder mudá-la? Mude e veja o que acontece. Não vai acontecer nada de ruim. Você terá um texto melhor, o que não é nenhum problema.

(BECKER, 2015, p. 10)

## RESUMO

As bactérias são os organismos unicelulares mais abundantes no planeta terra e residem até nos ambientes mais inóspitos. Elas desempenham importante papel ecológico, em simbiose com os seres humanos e vários outros organismos. Contudo, elas também desempenham papel clínico e hospitalar importante, desencadeando diversas doenças. Desde dos estudos evolutivos até os dias atuais muito se tem conversado sobre a resistência bacteriana e a evolução desta resistência frente aos antibióticos. Portanto este trabalho tem por objetivo elucidar os principais pontos responsáveis pelo desenvolvimento de resistência bacteriana. Para tal, foi realizada uma busca nos principais bancos de dados e coletados artigos entre os anos de 2012 até 2022, realizando uma triagem no qual foram identificados 8 (oito) trabalhos e incluídos nesta revisão. A partir dos artigos escolhidos foi possível observar que diversos mecanismos impactam diretamente os processos de resistência bacteriana, sendo estes de caráter natural, artificial, dependentes ou não do ambiente, uso indevido de antibiótico e vários outros.

**Palavras-chave:** Resistência bacteriana; Adaptação; Evolução.

## **ABSTRACT**

Bacteria are the most abundant single-celled organisms on planet earth and reside in even the most inhospitable environments. They play an important ecological role, in symbiosis with humans and various other organisms. However, they also play an important clinical and hospital role, triggering several diseases. From evolutionary studies to the present day, much has been said about bacterial resistance and the evolution of this resistance to antibiotics. Therefore, this work aims to elucidate the main points responsible for the development of bacterial resistance. To this end, a search was carried out in the main databases and articles were collected between the years 2012 to 2022, performing a screening in which 8 (eight) papers were identified and included in this review. From the chosen articles, it was possible to observe that several mechanisms directly impact the processes of bacterial resistance, which are natural, artificial, dependent or not on the environment, misuse of antibiotics and several others.

**Keywords:** Bacterial resistance; Adaptation; Evolution.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Diferentes estruturas morfológicas assumidas pelas Bactérias .....	17
Figura 2 - Estrutura das bactérias gram positivas e gram negativas.....	19
Figura 3 - Fluxograma PRISMA para seleção de artigos utilizados no trabalho .....	26

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Principais achados a partir do Modelo de Seleção da Metodologia PRISMA entre os anos de 2017 a 2022.....	27
---	----

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

AGR	Genes de resistência a antibióticos
CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos
DDPCR	Reação em cadeia da polimerase digital de gotículas
RAM	Resistência Antimicrobiana
SPE	Substâncias Poliméricas Extracelulares

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
2	JUSTIFICATIVA.....	15
3	OBJETIVOS.....	16
3.1	Objetivo geral.....	16
3.2	Objetivos específicos.....	16
4	REFERENCIAL TEÓRICO.....	17
4.1	Estrutura das bactérias.....	17
4.2	Bactérias e os antibióticos.....	19
4.3	Bactérias super-resistentes e o ambiente hospitalar.....	22
5	METODOLOGIA.....	24
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	25
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	32
	REFERÊNCIAS.....	33

## 1 INTRODUÇÃO

As bactérias são os organismos celulares mais abundantes no planeta e residem até as regiões mais inóspitas do nosso globo. As bactérias desempenham importante papel na história da humanidade, elas participam desde da formação celulares como mitocôndrias no processo da teoria simbiote celular, até no intestino sendo responsável por diversos mecanismos em associação com nosso organismo garantindo a vida de ambos (FERREIRA, 2015).

Contudo, além desse papel benéfico, as bactérias ao longo dos anos atuaram como grandes controladores populacionais levando à morte de milhares de humanos por intermédio de infecções: tuberculose e a peste bubônica, por exemplo. Além disso, existem várias outras aplicações destes dentro da área biotecnológica (FREIRES; RODRIGUES JUNIOR, 2022; GALVÃO, 2021).

Até o descobrimento da penicilina em 1928 por Alexander Fleming, apenas plantas de cunho vegetal e seus princípios ativos, ainda pouco caracterizados, eram utilizados nos controles das infecções bacterianas. A descoberta deste composto originária de fungos revolucionou a medicina e a saúde da humanidade, inclusive foi amplamente utilizada na segunda guerra mundial (LEVINSON, 2010; MURRAY; MOELLERING, 2007).

Desde então, diversos novos medicamentos e antibióticos começaram a ser produzidos, sendo estes adequados aos variados tipos de bactérias e permitindo salvar a vida de milhares de pessoas ao redor do mundo. A partir da década de 1950 a produção de antibióticos foi intensificada produzindo um boom da comercialização e venda destes medicamentos (MELO; DUARTE; SOARES, 2012).

Tal consumo de forma inadequada e sem orientação médica, levou ao efeito de seleção artificial das bactérias, processo semelhante a seleção natural dos organismos, contudo a seleção era realizada pelo fármaco que era incapaz de levar a bactéria a morte em decorrência da administração de doses erradas, a utilização de medicamento não indicado para aquele tipo bacteriano ou até mesmo por questões genéticas que levaram a selecionar organismos mais resistentes (CARVALHO; ALTERTHUM, 2004).

A partir deste ponto foi que se notou a importância das características de resistência bacteriana, basicamente devido aos impactos que o surgimento

intensificado destes organismos apresentou e apresenta na área clínica e hospitalar atualmente (LEVINSON, 2010).

Desde de então estudos têm sido desenvolvido buscando identificar as características e os mecanismos que levam a resistência bacteriana, levando em consideração os processos de seleção natural e artificial que foram introduzidos em seu habitat natural (GALVÃO, 2021).

## 2 JUSTIFICATIVA

O impacto da resistência bacteriana frente a sociedade humana é de suma importância, visto que muitas bactérias que desempenham e caracterizam-se negativamente a saúde humana sofrem adaptações e modificações constantes aos tratamentos farmacológicos, no caso dos antibióticos, tornando-se cada vez mais resistentes. Tal processo de resistência dificulta a eliminação do microrganismo invasor, exige a utilização de doses cada vez mais elevadas de antibióticos ou a utilização de antibióticos cada vez mais agressivos à saúde humana e por fim aumenta as chances de óbito pela infecção ser resistida (FERREIRA, 2015).

Portanto, entender os mecanismos que levam a resistência bacteriana é de fundamental importância para a sociedade humana e principalmente do ponto de vista clínico e hospitalar. Pois, as buscas por conhecer tais mecanismos de resistência caracterizam-se como fatores chaves no desenvolvimento de soluções frente a este processo de caráter natural e também artificial (LEVINSON, 2010).

Ademais, o aumento da resistência nos últimos anos tem levado a ciência a cada vez mais desenvolver medicamentos e antibióticos mais potentes e agressivos, bem como o número de bactérias super resistentes só tem aumentado ao redor do mundo, visto o uso indevido da antibioticoterapia. Por fim observa-se um esgotamento das possibilidades da síntese de antibióticos, visto a redução na produção de novas formulações (MELO; DUARTE; SOARES, 2012).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Avaliar, através de revisão sistemática de artigos, os mecanismos que contribuem diretamente para o processo de seleção e desenvolvimento de bactérias resistentes.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- a) Avaliar fatores genéticos que contribuem para resistência bacteriana;
- b) Avaliar os fatores ambientais que levam a adaptação e resistência bacteriana;
- c) Apontar os impactos da seleção artificial humana na resistência bacteriana.

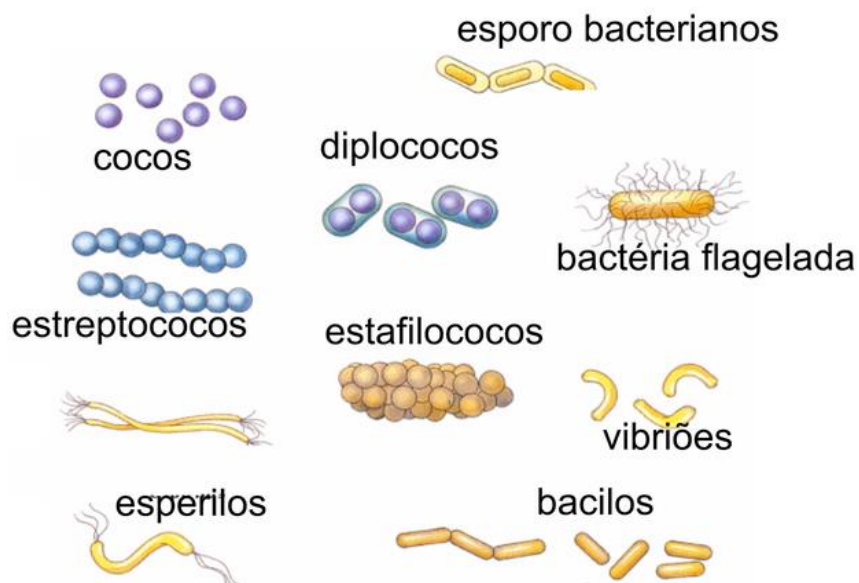
## 4 REFERENCIAL TEÓRICO

### 4.1 Estrutura das bactérias

As bactérias, conhecidas como microrganismos ancestrais, são capazes de habitar no ar, água, solo e poeira (FERREIRA, 2015). São organismos procariotos é unicelular, ou seja, formados por uma célula somente, ausente de núcleo, contendo mitocôndrias, complexo de Golgi, junto a organelas unidas a membrana (LEVINSON, 2010), habitam isoladas ou em grupos, dispõem formatos específicos é diversificam-se por espécies, pertencendo ao Reino Morena (FERREIRA, 2015).

As bactérias contêm em média 0,2 a 1,5  $\mu\text{m}$  de comprimento e apresentam um envoltório externo rígido, nomeado de parede celular, que estabelece o formato para preservar a bactéria a ataque do meio ambiente (FERREIRA, 2015). Na parece celular, localiza-se a membrana plasmática que define o citoplasma fluido, encontrando-se várias proteínas e organelas encarregadas pelo metabolismo da bactéria (MURRAY; MOELLERING, 2007). São subdivididas em três grupos básicos de acordo com a morfologia: cocos, bacilos (bastão) e espiroquetas. Cocos são esféricos, encontrados em arranjos diplococos, estafilococos e estreptococos (Figura 1) (LEVINSON, 2010).

Figura 1 - Diferentes estruturas morfológicas assumidas pelas Bactérias



Fonte: Adaptado de NEVES, 2015.

A estrutura da membrana plasmática é em torno de 8 nm de espessura. Essencial para a célula, essa estrutura forma um bloqueio encarregado pela quebra do meio interno (citoplasma) e externo da célula protéica, em torno de 60% e uma bicamada fosfolipídica 40% (CARVALHO; ALTERTHUM, 2004). A parede celular é encarregada pela composição e identificação tintorial. Apresentando elementos como os tripeptídeos e o peptidoglicano, uma macromolécula molda a estrutura rígida da parede e conclui a estrutura de resposta e sobrevivência das células (FREITAS *et al.*, 2012).

As bactérias de acordo com os elementos observados acima pode ser:

- Gram Positiva:

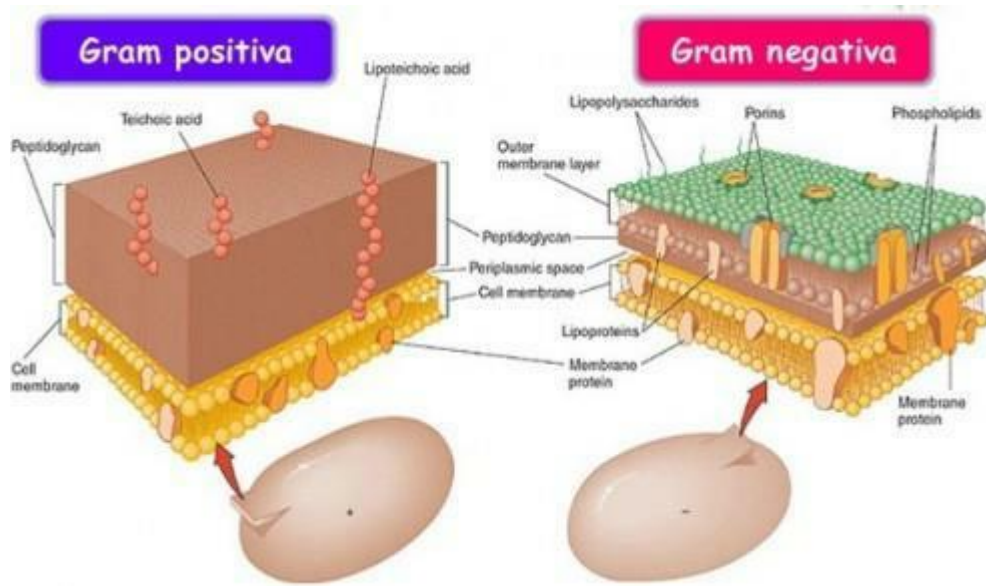
Apresentam parede celular expressa, por camadas compostas de peptidoglicano abrangendo em sua membrana plasmática. E também outros elementos como Ácidos Teicóicos, que são polímeros hidrossolúveis juntos a peptidoglicanos, essenciais para a viabilidade celular.

- Gram Negativa:

Apresentam parede celular espessa, por duas membranas localizadas fora da membrana citoplasmática, uma delas incluindo uma camada fina de peptidoglicano e do lado externo dessa camada está a membrana da bactéria. Essas bactérias não possuem Ácidos Teicóicos.

As bactérias geralmente reduzem polímeros orgânicos que são aplicados fora da parede dando-se SPEs (Substâncias Poliméricas Extracelulares). Ocorrendo assim, obtemos a cápsula que é uma camada ligada a parede celular com uma blindagem externa disforme, moderadamente livre da célula, que é nomeada de mucosa, ambos envoltórios com poucas exceções, sendo de natureza polissacarídica (Figura 2) (CARVALHO; ALTERTHUM, 2004).

Figura 2 - Estrutura das bactérias gram positivas e gram negativas



Fonte: Adaptado de NEVES, 2015.

#### 4.2 Bactérias e os antibióticos

Substâncias que dispõem a eficiência de impedir o progresso ou anular os microrganismos, fabricadas por meio de bactérias e fungos, conseguem ser sintéticos (MELO; DUARTE; SOARES, 2012). Sua função fundamental é precaver e cuidar da infecção, compilando ou exterminando os microrganismos patogênicos resguardando os germes da microbiota normal (MELO; DUARTE; SOARES, 2012).

Os antibióticos podem ser classificados como suas origens em antibióticos: 1) antibióticos naturais, em que são submetidos de origem natural em que são retirados de organismos vivos; antibióticos sintéticos, em que são submetidos de origem natural a processos de síntese em laboratório; antibióticos sintéticos, são especificamente gerados em laboratórios; 2) pelas intervenções sobre as células bacterianas (bacteriostático ou bactericidas), e 3) pelos mecanismos farmacodinâmicos (COSTA, 2017). Desse modo para que os antibióticos tratam uma infecção bacteriana são consideradas as seguintes inibições:

- Inibição da síntese de parede celular:

Os antibióticos com esta ferramenta de ação, exercem ao nível da síntese de peptidoglicano, vedando sua síntese (BAPTISTA, 2013). Antibióticos que explicam estes mecanismos de ação são os  $\beta$ -lactâmicos tal como a penicilina e as cefalosporinas, que impedem enzimas fundamentais para a composição do peptidoglicano; a bacitracina que inibe a passagem do pirofosfato bactoprenol a fast bactoprenol (BAPTISTA, 2013), essencial precursor da síntese da parede celular e carreiro da membrana relacionada a recursos anabólicos em gram-positivo (SCHNEIDER, 2009); e aos glicopeptídeos como a vancomicina que unia ao ponto final do peptídeo D-Ala-D-Ala da cadeia do peptidoglicano da parede celular (BAPTISTA, 2013; DZIDIC *et. al.*,2008).

- Inibição da síntese proteica:

Os Ribossomos bacterianos originam-se organelas celulares formadas por duas subunidades, 30s e 50s onde acontece a síntese de proteínas, formando fármacos como aminoglicosídeos, tetraciclina, cloranfenicol, macrolídeos, lincosamida, e oxazolidinonas, bloqueando a síntese de enzimas indispensáveis ao metabolismo, bloqueando também o processo bacteriano (COSTA, 2017).

- Inibição da síntese de Ácidos Nucleicos:

Antibióticos que esclarecem este sistema de ação são as quinolonas como a ciprofloxacina, norfloxacina e ofloxacina que impedem as enzimas girase e topoisomerase IV que operam no sistema da replicação do DNA (COSTA, 2017). E rifampicina que opera acanhado o RNA polimerase, que é encarregado pelo avanço de transcrição, inibindo a síntese de mRNA e de modo consequente a da proteína (DZIDIC *et al.*, 2008).

- Desorganização da membrana celular:

Antibióticos que esclarece esse recurso de ação são as polimixinas, que por serem moléculas anfipáticas tensoativas que associam com as moléculas de

polissacarídeos existentes na membrana externa, sequestrando o cálcio e o magnésio indispensável para o equilíbrio da membrana, substituindo e ocasionando escapamento da substância intracelular (DZIDIC *et al.*, 2008).

- Interferência do metabolismo da célula:

As Sulfonamidas e o trimetoprim inibem diversas fases da síntese de folato, sendo um cofator essencial para a síntese de DNA e RNA (DZIDIC *et al.*, 2008), bloqueando o avanço celular que aconteça. Assim, os antibióticos apresentam um vasto progresso para a homeopatia por tornarem capazes a consumação de técnicas invasivas como por exemplo operações, tratamento citotoxinas para carcinoma, partos dentre outros, que promovem a prorrogação da perspectiva de vida da nação humana (BRITO; CORDEIRO, 2012), que se arrisca ser submetido pela Resistência Bacteriana aos antibióticos por diminuírem as opções de fármacos existentes contra patógenos bacterianos.

- Definições de Resistência

De acordo com o CDC (2021), bactérias e fungos são considerados resistentes quando as drogas antimicrobianas utilizadas com o objetivo de inviabilizá-los não apresentam eficácia no controle da população, que continua a crescer e reproduzir. Tendo em vista que os principais mecanismos de resistência são: Inativação do sítio de ligação; alterações nos sistemas de transporte e bomba de fluxo (COSTA, 2017).

Inativação enzimática: transcorre no momento que bactérias expõe enzimas para inutilizar antimicrobianos; Alterações no sistema de transporte celular: sucedem com modificações nas vias de entrada de antibióticos, a ocorrência especialmente em bactérias gram-negativas; Bomba de fluxo: transcorre na eliminação da substância no interior da célula livremente, sucede por modelo com bacilos gram-negativos resistentes às tetraciclinas (COSTA, 2017).

### 4.3 Bactérias super-resistentes e o ambiente hospitalar

Os avanços do consumo exacerbado de antibióticos pela população impactaram principalmente a área clínica e hospitalar. É notório que o consumo de antibióticos impacta diretamente a seleção de caráter artificial de micro-organismo, o consumo sem doses adequadas, tipo de antibiótico utilizado e consumo inadequado às vezes seguido do consumo de álcool por exemplo, levou aos antibióticos desencadearem um processo de selecionar apenas as estirpes mais resistentes ao tratamento por aqueles compostos, isso resultou no surgimento das chamadas superbactérias. Tais bactérias são resistentes a variados tipos de antibióticos e muitas das vezes são necessárias elevadas doses (FREIRES; RODRIGUES JUNIOR, 2022; CANTÓN *et al.*, 2020).

Em um ambiente hospitalar o impacto disso é muito maior. Dois quadros são possíveis dentro de um ambiente hospitalar que leva a estas superbactérias estarem nesse ambiente e o impacto que elas causam é devastador. Primeiro as bactérias podem ser inaladas pelos pacientes que previamente já fizeram uso indevido de antibióticos e assim desenvolveram bactérias super-resistentes que acabam permanecendo no local infectando outros pacientes e segundo a administração indevida de medicamentos dentro das próprias áreas hospitalares podem favorecer o desenvolvimento destas bactérias (FREIRES; RODRIGUES JUNIOR, 2022; GALVÃO, 2021).

O principal problema associado está nos quadros infecciosos causados por tais micro-organismos, muitas das vezes essa resistência não indica que a bactéria irá causar mais danos, contudo, indica que tais bactérias irão resistir às variadas formas de tratamento com antibióticos e podem desencadear uma infecção fatal. Desde da sua catalogação, estas superbactérias têm levado ao agravamento de saúde dos indivíduos e elevado o número de mortes em decorrência das complicações causadas por estas bactérias (GALVÃO, 2021).

Ademais segundo estudos a crescente da presença das bactérias super resistentes nas áreas hospitalares tem provocado sérios danos a saúde dos pacientes, tais como: tem levado ao paciente a cada vez mais tempo internamento, reduzindo as chances de cura, levando a debilidade do paciente, provocando mortes, induzindo a problemas de morbidade, além de cada vez mais necessitar utilizar doses

mais elevadas de antibióticos ou antibióticos cada vez mais agressivos (CANTÓN *et al.*, 2020).

Outro fator a se considerar em um ambiente hospitalar é a facilidade de se adquirir uma contaminação ou infecção decorrente do ambiente está bastante saturado de micro-organismos devido a quantidade de pessoas doentes e com problemas que comparecem a este local. Visto que muitas também estão debilitadas facilitando mais ainda um processo infeccioso (FREIRES; RODRIGUES JUNIOR, 2022; BRITO; CORDEIRO, 2012).

Outro fator importante a ser discutido são as questões genéticas das bactérias presentes em hospitais. Estudos apontam a partir de coleta de diversos ambientes hospitalares que o padrão genético das bactérias varia constantemente tais fatores podem ser mecanismos chaves a garantir que outras bactérias entrem em contato com alguma que já tenha adquirido genes de resistência e assim consiga desenvolver também mecanismos resistentes (BAPTISTA, 2013; DZIDIC *et. al.*,2008).

A transferência de genes de resistência visto que podem ocorrer de uma forma variada, por intermédio dos plasmídeos, que pode ser transferido ou até mesmo achado no ambiente tornam ainda mais complicadas as situações dos hospitais no controle do desenvolvimento de resistência até mesmo em bactérias que por muitos anos foram consideradas como facilmente tratáveis (FERREIRA, 2015).

## 5 METODOLOGIA

Este é um estudo de caráter descritivo visando a partir da literatura coletar informações e fazer inferências a partir destas, buscando avaliar melhores questionamentos e resultados presentes na literatura para a produção de trabalho narrativo que visa fazer ponderações sobre o processo de resistência das bactérias, analisando os fatores e causas.

Para tal análise foi realizada uma busca nos principais bancos de dados: PubMed, Web of Science, Google Acadêmico, Ministério da saúde, Organização Mundial da Saúde e Scielo. Na qual foi utilizado como descritores "Resistências Bacterianas aos Antibióticos", "Evolução das Bactérias super resistentes", "Uso inadequado de antibióticos". Os artigos coletados estão entre os anos de 2012 até março de 2022, além disso foram considerados trabalhos nos idiomas português e inglês.

Foram incluídos artigos sobre a temática principal, artigos que apontem as características e fatores que levam à resistência bacteriana e artigos a partir do ano de 2012. Foram excluídos os artigos que não empreguem protocolos ou não tratem do tema diretamente, além disso, artigos anteriores a 2012 também foram desconsiderados.

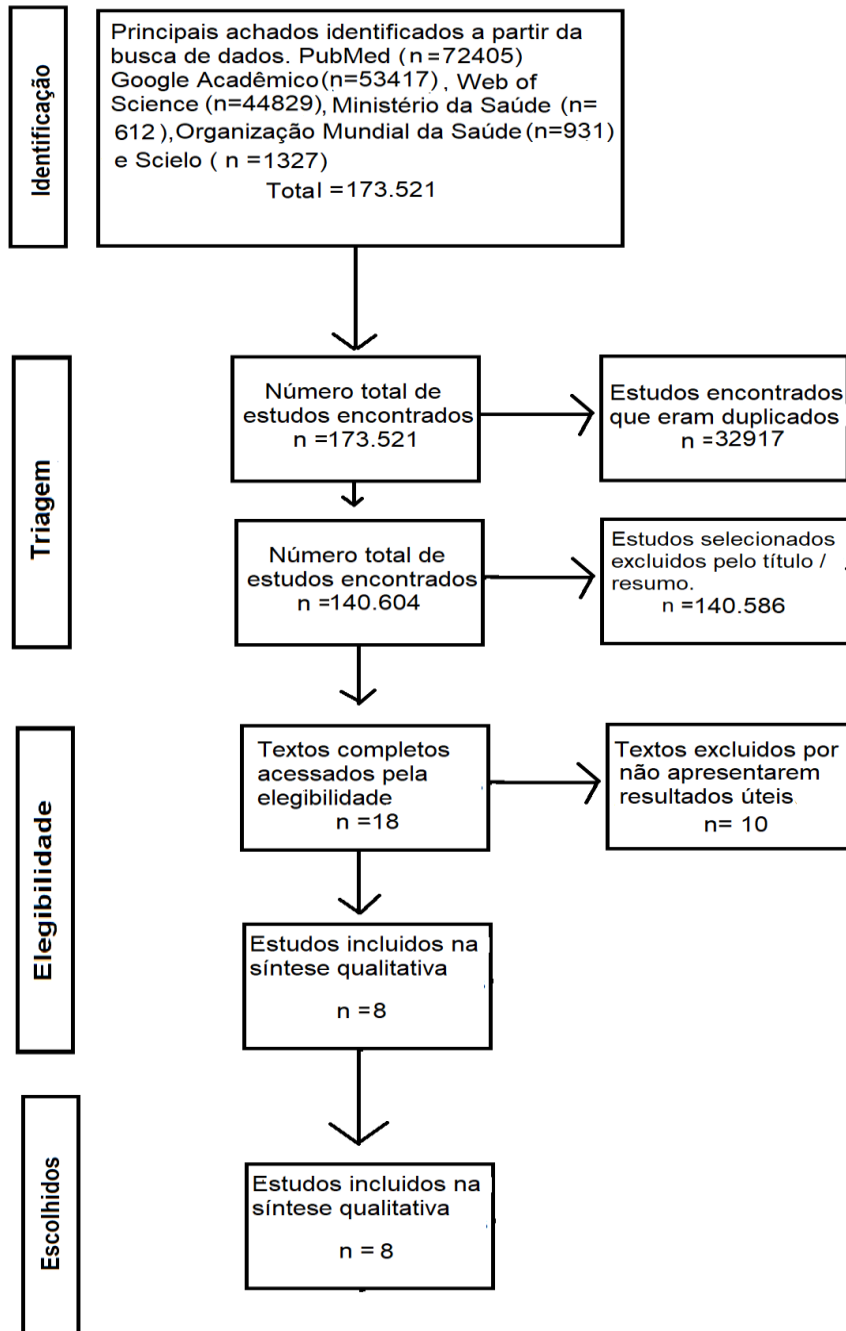
Durante a seleção dos artigos foi utilizada a metodologia PRISMA, esta plataforma de ensino, consiste num processo de diversas etapas que permitem uma varredura completa no banco de dados selecionados, buscando identificar os artigos que melhor se encaixem para o desenvolvimento do trabalho.

Os artigos foram analisados quanto a informação contida, além de estarem ou não indiretamente ligados a temática abordado. Ademais, a partir dos artigos escolhidos para compor essa revisão foi produzido uma tabela expondo os principais achados que foram utilizados na discussão desse trabalho.

## 6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da busca nos bancos de dados foram encontrados um total de 173.521 artigos relacionados ao tema. Em seguida foi realizada uma triagem na qual foram encontrados 32.917 artigos duplicados e do restante, 140.586 foram excluídos a partir do título, do resumo e dos parâmetros adotados. Foram identificados 18 trabalhos que passaram para a etapa de elegibilidade, na qual tratavam do tema proposto, ao qual foram descartados 10 por não apresentarem resultados importantes, sobrando ao total 8 trabalhos que foram incluídos nesta revisão. O esquema de seleção a partir da metodologia PRISMA está presente na figura a seguir (Figura 3).

Figura 3 - Fluxograma PRISMA para seleção de artigos utilizados no trabalho



Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

Dos artigos selecionados, os principais resultados apresentados pelos autores estão apresentados no quadro abaixo. Neste quadro são relatadas o título do trabalho, o autor e ano traduzidos, a metodologia empregada e os principais resultados.

Quadro 1 - Principais achados a partir do Modelo de Seleção da Metodologia PRISMA entre os anos de 2017 a 2022

Título	Autor – Ano	Principais Achados
Seleção e transmissão da resistência-antibiótico em bactéria	ANDERSSON e HUGHES, 2017	Descreveu-se neste trabalho vários dos fatores fundamentais subjacentes à evolução da resistência, incluindo taxas e nichos de emergência e persistência de bactérias resistentes, gradientes de tempo e espaço de vários agentes seletivos e taxas e rotas de transmissão de bactérias resistentes entre humanos, animais e outros ambientes. Além disso, discutiu-se as opções disponíveis para reduzir a taxa de evolução e/ou transmissão da resistência e suas vantagens e desvantagens.
Bactérias hospitalares multirresistentes: fatores epidemiológicos.	JARA <i>et al.</i> , 2021	O presente estudo analisa o perfil de bactérias hospitalares multirresistentes em dois hospitais de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil. Ao longo de 4 meses, o sexo e a idade do paciente, o tipo de acomodação hospitalar e o local da amostra foram avaliados. Foram analisados duzentos e oitenta e seis laudos de antibiograma de cultura microbiológica de pacientes internados e ambulatoriais de ambos os sexos, entre zero e 96 anos de idade. A bactéria <i>Klebsiella pneumoniae</i> foi a mais prevalente. Os bacilos Gram-negativos (BGN) mais resistentes foram <i>K. pneumoniae</i> (27,5%); <i>Acinetobacter baumannii</i> (24,1%); <i>Escherichia coli</i> (14,7%); e <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (14,5%). Os cocos Gram-positivos (GPC) mais resistentes foram <i>Enterococcus faecium</i> (27,5%) e <i>Staphylococcus aureus</i> (25,5%). As classes de antibióticos com maior número de BGN resistentes incluíram penicilinas (84,8%), quinolonas (77,5%) e cefalosporinas (75,7%). No caso do GPC, os mais resistentes foram os macrolídeos (95,4%); lincosamidas (90,3%) e penicilinas (77%). Entre os GRBs, os polipeptídeos tiveram a maior taxa de sensibilidade (81,3%), enquanto, entre os GPC, fusidanos, glicicicinas e lipopeptídeos tiveram 100% de sensibilidade.
Fatores de riscos que afetam a resistência de bactérias na saúde das crianças em comunidades: uma revisão sistemática	MESSINA <i>et al.</i> , 2020	O impacto de 49 fatores de risco em cepas AR de <i>S. pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> e <i>Escherichia coli</i> foram observados. O consumo recente de antibióticos foi associado ao transporte de bactérias respiratórias resistentes ( <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> ); no entanto, não foi consistentemente associado ao transporte de bactérias AR na pele ou fezes ( <i>S. aureus</i> e <i>E. coli</i> ). Para a AR <i>S. aureus</i> , a transmissão dentro das famílias pareceu ter um impacto maior do que o uso individual de antibióticos. Os fatores que promovem o transporte de bactérias AR por crianças saudáveis diferem entre as espécies bacterianas. Para reduzir os reservatórios de bactérias AR na comunidade, é essencial que as estratégias de intervenção tenham como alvo os fatores de risco específicos para diferentes bactérias.
Mecanismos e influência dos fatores ambientais na transformação	NING; WANG, 2018	A transferência horizontal de genes contribui para a disseminação de cassetes de resistência a antibióticos, a distribuição de fagos codificadores de toxinas e a transferência de ilhas de patogenicidade. A

Título	Autor – Ano	Principais Achados
natural em bactérias		transformação natural, que é o processo de células competentes para captar DNA livre do ambiente e recombinar este DNA no cromossomo, é um modo de transferência horizontal de genes. A transformação natural promove a disseminação de cassetes de resistência a antibióticos entre diferentes bactérias, resultando no surgimento de bactérias resistentes a antibióticos. O surgimento de patógenos resistentes a antibióticos representa uma enorme ameaça ao tratamento de infecções. A transformação natural pode ocorrer em muitas bactérias, mas o mecanismo pode ser diferente em diferentes bactérias. Além disso, o indutor e a eficiência da transformação natural em diferentes bactérias são influenciados por vários fatores.
Evolução da resistência a drogas em bactéria	WACLAW, 2016	Foi discutido neste estudo os recentes avanços experimentais e teóricos em nosso conhecimento de como a dinâmica das populações microbianas afeta a evolução da resistência aos antibióticos. Além disso, abordou o papel dos gradientes espaciais e temporais de drogas e mostramos que, em certas situações, as bactérias podem desenvolver resistência de novo em poucas horas. Identificamos fatores que levam a um início tão rápido de resistência e discutimos sua relevância para infecções bacterianas.
Fatores ambientais influenciando no desenvolvimento e disseminação de resistência a antibiótico	BENGTSSON - PALME <i>et al.</i> , 2018	O ambiente atua como um importante componente na transmissão de bactérias resistentes e no surgimento de patógenos resistentes. No entanto, ainda falta uma compreensão mais profunda dos processos evolutivos e ecológicos que levam ao aparecimento clínico de genes de resistência, assim como o conhecimento das barreiras de dispersão ambiental. Isso exige melhores modelos de como os genes de resistência evoluem, são mobilizados, transferidos e disseminados no ambiente. Aqui, tentamos definir os fatores ambientais ecológicos e evolutivos que contribuem para o desenvolvimento e transmissão da resistência. Embora a mobilização de genes de resistência provavelmente ocorra continuamente, a grande maioria desses eventos genéticos não leva ao estabelecimento de novos fatores de resistência em populações bacterianas, a menos que haja uma pressão de seleção para mantê-los ou seus custos de adaptação sejam insignificantes. Para permitir medidas preventivas é, portanto, fundamental investigar em que condições e em que medida a seleção ambiental para resistência ocorre. Além disso, entender as barreiras de dispersão não é apenas fundamental para avaliar os riscos, mas também para evitar que patógenos resistentes, bem como novos genes de resistência, cheguem aos seres humanos.
Resistência antimicrobiana: implicações e custos	DAD GOSTAR, 2019	Apesar das diferentes ações tomadas nas últimas décadas para enfrentar esse problema, as tendências da RAM global não demonstram sinais de desaceleração. O uso indevido e excessivo de diferentes agentes antibacterianos no ambiente de saúde, bem como na indústria agrícola, são considerados as principais razões por trás do surgimento da resistência antimicrobiana. Além disso, a evolução espontânea, a mutação de bactérias e a passagem dos genes resistentes através da

Título	Autor – Ano	Principais Achados
		transferência horizontal de genes são contribuintes significativos para a resistência antimicrobiana. Os resultados indicaram que a ameaça multifatorial da resistência antimicrobiana resultou em diferentes questões complexas que afetam países em todo o mundo. Esses impactos encontrados nas fontes são categorizados em três níveis diferentes: paciente, assistencial e econômico. Embora as lacunas no conhecimento sobre RAM e áreas de melhoria sejam óbvias, não há nenhum progresso claramente entendido para acabar com as tendências persistentes de resistência antimicrobiana.
Abundância da relevância clínica de genes resistentes a antibióticos e a diversidade da comunidade bacteriana na China	WANG <i>et al.</i> , 2018	Os autores usaram a reação em cadeia da polimerase digital de gotículas (qPCR) para avaliar a poluição com genes de resistência a antibióticos (ARGs) clinicamente relevantes em 13 locais de monitoramento ao longo do rio Weihe, na China. Seis ARGs clinicamente relevantes e um gene de <i>integron-integrase</i> de classe I (int I1) foram analisados usando qPCR, e a comunidade bacteriana foi avaliada com base nas regiões V3-V4 do rRNA 16S bacteriano usando o sequenciamento <i>MiSeq</i> . Os resultados indicaram Proteobacteria, Actinobacteria, Cyanobacteria e Bacteroidetes como os filos dominantes nas amostras de água do rio Weihe. Maiores abundâncias dos genes <i>blaTEM</i> , <i>strB</i> , <i>aadA</i> e <i>intl1</i> (103 a 105 cópias/mL) foram detectadas nas amostras de água de superfície em comparação com as abundâncias relativamente baixas dos genes <i>strA</i> , <i>mecA</i> e <i>vanA</i> (0-1,94 cópias/mL). Oito gêneros bacterianos foram identificados como possíveis hospedeiros do gene <i>intl1</i> e três ARGs ( <i>strA</i> , <i>strB</i> e <i>aadA</i> ) com base na análise de rede. Os resultados sugeriram que a estrutura da comunidade bacteriana e a transferência horizontal de genes estavam associadas às variações nos ARGs

Fonte: da pesquisa, 2022.

A partir dos resultados apresentados pelos autores é possível observar que diversos fatores influenciam diretamente os perfis caracterizados como resistentes. Ao analisarmos esta perspectiva precisamos levar em consideração que tal resistência está diretamente relacionada às formas de tratamento disponíveis e os principais tratamentos utilizados (DAD GOSTAR, 2019; BENGTTSSON - PALME *et al.*, 2018).

Tendo em vista os antibióticos como as principais formas de tratamentos frente às espécies bacterianas são notórias que nos últimos anos o consumo exacerbado de antibióticos resultou na seleção de estirpes resistentes, caracterizada em hospitais e regiões ao redor do mundo. Os impactos destas complicações, segundo os autores, ainda irão se desenrolar nos próximos anos, indicando que futuras complicações em detrimento do uso indevido de antibióticos é uma realidade. Ademais, cada vez mais

se faz necessário a produção de antibióticos mais fortes visando combater essas bactérias super-resistentes (JARA *et al.*, 2021; WANG *et al.*, 2018; ANDERSON; HUGHES, 2017).

A seleção gerada pelos antibióticos em caráter apontado pelos autores caracteriza-se por um mecanismo de seleção artificial. Neste processo de seleção artificial, os principais mecanismos que ocorrem são as neutralizações dos mecanismos eficientes dos antibióticos na eliminação das bactérias. Dentre os mecanismos podemos citar: inativadores de antibióticos por enzimas, alterações bacterianas que impedem o endereçamento adequado do fármaco (muitas vezes mudanças nas enzimas alvo ou mudanças na estrutura da membrana celular que evita a entrada do fármaco) e alterações na bactéria que interferem no mecanismo de ação do fármaco ( a expressão de uma nova proteína para determinada função que passa a suprir a ação de determinado composto) (DE GOSTAR, 2019; ANDERSSON; HUGHES, 2017; COSTA; SILVA JUNIOR, 2017).

Além disso, os autores também discutem bastante os mecanismos naturais que são essenciais no processo de resistência bacteriana. Ao qual pode-se destacar a aquisição de material genético, seja ele do meio ou por intermédio do *peeling* no mecanismo de transferência. Já foi observado que os plasmídeos desempenham um papel chave neste tipo de mecanismo. Estes DNA circulares podem ser endereçados entre bactérias e assim transmitir características de suma importância para a sobrevivência e desenvolvimento de mecanismos de resistência (NING; WANG, 2018).

Ademais, a seleção natural, pelo modelo evolucionista de Darwin, também atua como um mecanismo chave no processo. Já foram observados diversos genes que indicam processo de resistência bactéria que evoluíram ao longo dos anos, muita das vezes ligados diretamente ao ambiente em que estas bactérias estavam inseridas. Dentre os fatores genéticos, os autores apontam diversos genes que estão diretamente ligados aos processos evolucionários e como impactam diretamente o ambiente de sobrevivência destas (MESSINA *et al.*, 2020; ANDERSON; HUGHES, 2017).

Além da presença de genes podemos falar dos RNA ribossomais, outro importante grupo de proteínas que ao longo dos anos sofreram diversas adaptações para garantir a sobrevivência das bactérias. Tal componente celular de importante função para a produção de proteínas é um dos principais alvos terapêuticos e assim

as modificações nessa estrutura são responsáveis por uma das formas de resistência bacteriana (GALVÃO, 2021; BENGTTSSON-PALME *et al.*, 2018; COSTA; SILVA JUNIOR, 2017).

Elucidar todos os mecanismos e cada estrutura é basicamente impossível dentro do universo bacteriano e as modificações que os estes organismos podem sofrer. Além das alterações de caráter natural, mutações, adaptações e seleção artificial ao uso inadequado dos antibióticos, fatores ambientais, os autores ainda apontam como questões sociais, idade, renda, escolaridade implica direta ou indiretamente nos processos de resistência bacteriana. Visto que tais fatores de caráter social, econômico e educativo influenciam diretamente sobre as perspectivas dos pacientes em relação ao uso indevido de antibióticos, necessidade de maior consumo destes medicamentos entre vários outros fatores que podem atuar para favorecimento destes mecanismos evolutivos para as bactérias (MESSINA *et al.*, 2020; DAD GOSTAR, 2019).

Dentre os estudos observados alguns gêneros e espécies de bactéria se destacam quanto aos mecanismos de resistência desenvolvidos nos últimos anos, dentre elas podemos destacar *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* *Escherichia coli* e *Enterococcus faecium*. Todas estas bactérias mencionadas foram as mais comumente abordadas nos estudos com maiores capacidade mutacionais e mais resistentes a diversas classes de antibióticos. Além disso, destaca-se como abordado nos estudos, que os processos de resistência destas bactérias iniciaram-se no final do século XX, por isso, esse maior percurso de uso indevido tem levado estas bactérias a cada vez mais alcançar novos patamares de resistência (MESSINA *et al.*, 2020; NING; WANG, 2018).

Por fim, vale destacar também que a partir da caracterização epidemiológica e a prevalência de casos, com base nos resultados apresentados pelos autores, nota-se que os países menos desenvolvidos e considerados com impacto educacional maior, apresentavam maiores probabilidades do desenvolvimento de bactérias super-resistentes. Além disso, destaca-se que as políticas públicas de cada país também atuam da imediação a garantir o uso dos antibióticos de forma mais controlada (JARA *et al.*, 2021; WANG *et al.*, 2018; COSTA; SILVA JUNIOR, 2017).

## **7 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Após rigorosa e extensa revisão e leitura de textos acadêmicos, foi possível observar que diversos fatores desempenham papel chave e crucial nos processos de resistência bacteriana, dentre as quais é possível citar questões sociais, ambientais, uso indevido de antibióticos, processos mutacionais entre vários outros fatores são que podem levar as bactérias a desenvolverem mecanismos de resistência frente ao uso de antibióticos. Deste modo, a correta antibioticoterapia e mais pesquisas com o objetivo de se descobrir novas drogas antimicrobianas fazem-se necessárias frente a esse problema enfrentado pela saúde pública.

## REFERÊNCIAS

- ALTERTHUM, F; CARVALHAL, M. Morfologia e Estrutura da Célula Bacteriana. In: TRABULSI, L. R; ALTERTHUM, F. **Microbiologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2004.
- ANDERSSON, D. I.; HUGHES, D. Selection and transmission of antibiotic-resistant bacteria. **Microbiology Spectrum**, v. 5, n. 4, p. 5.4. 12, 2017.
- BAPTISTA, M. G. F. M. **Mecanismos de Resistência aos Antibióticos**. 2013. 51 f. Tese (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia, Lisboa, 2013.
- BENGTSSON-PALME, J; KRISTIANSSON, E; LARSSON, D. G. J. Environmental factors influencing the development and spread of antibiotic resistance. **FEMS microbiology reviews**, v. 42, n. 1, p. fux053, 2018.
- BRITO, M. A. CORDEIRO, B. C. Necessidade de novos antibióticos. **J. Bras. Patol. Med. Lab**, v. 48, n. 4, p. 247-249, 2012.
- CANTÓN, R. I; GIJÓN, D; RUIZ-GARBAJOSA, P. Antimicrobial resistance in ICUs: an update in the light of the COVID-19 pandemic. **Current opinion in critical care**, v. 26, n. 5, p. 433-441, 2020.
- CARVALHO, L. Antimicrobianos. Universidade Federal de Juiz de Fora, **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 93, n.2, p. 129-133, 2012
- COSTA, A. L. P. da; SILVA JUNIOR, A. C. S. Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura. **Estação Científica (Unifap)**, [S.L.], v. 7, n. 2, p. 45, 23 ago. 2017.
- DAD GOSTAR, P. Antimicrobial resistance: implications and costs. **Infection and drug resistance**, v. 12, p. 3903, 2019.
- DZIDIC, S.; SUSKOVIC, J.; KOS, B. Antibiotic Resistance Mechanisms in Bacteria: Bio- chemical and Genetic Aspects. **Food Technology and Biotechnology**, v. 46, n. 11, p. 11-21, 2008.
- FERREIRA, F. **História das Bactérias**. [S. L.]: Brasil Escola. 2015.
- FREIRES, M. S; RODRIGUES JUNIOR, O. M. Resistência bacteriana pelo uso indiscriminado da azitromicina frente a Covid-19: uma revisão integrativa. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 1, p. e31611125035-e31611125035, 2022.
- FREITAS, P; CABRAL, Y; VERÁS, A. **Microbiologia Didática**. [S. I; S. n.], 2012.
- GALVÃO, I. C. da S. **Resistência bacteriana: uma investigação genômica baseada em mecanismos de resistência contra a azitromicina (2019-2021)**. 2021. N de páginas. Trabalho de Conclusão de Curso. (Graduação em nome do curso). Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 2021.

KADOSAKI, L. L.; SOUSA, S. F.; BORGES, J. C. M. Análise do uso e da resistência bacteriana aos antimicrobianos em nível hospitalar. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 93, n. 2, p. 129-133, 2012.

JARA, M. C. et al. Multidrug-resistant hospital bacteria: epidemiological factors and susceptibility profile. **Microbial drug resistance**, v. 27, n. 3, p. 433-440, 2021.

LEVINSON, W. **Microbiologia Médica e Imunológica**. 10. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010.

MELO, V. V.; DUARTE, I. de P.; SOARES, A. Q. **Guia Antimicrobianos Goiânia: HC-UFG**, 2012.

MESSINA, N. L. et al. Risk factors for carriage of antibiotic-resistant bacteria in healthy children in the community: a systematic review. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 39, n. 5, p. 397-405, 2020.

MURRAY, B. E.; MOELLERING, R. C. Patterns and Mechanisms of Antibiotic Resistance. **Medical Clinics Of North America**, [S. L.], v. 62, n. 5, p. 899-923, set. 1978.

NEVES, R. **Bactérias - educação**. Rio de Janeiro: Globo, 2015.

NING, N.; WANG, H. Mechanism and influencing factors of natural transformation in bacteria. **Sheng wu Gong Cheng xue bao= Chinese Journal of Biotechnology**, v. 34, n. 8, p. 1297-1305, 2018.

SCHNEIDER, T.; GRIES, K.; JOSTEN, M.; WIEDEMANN, I.; PELZER, S.; LABISCHINSKI, H.; SAHL, H.-G. The Lipopeptide Antibiotic Friulimicin B Inhibits Cell Wall Biosynthesis through Complex Formation with Bactoprenol Phosphate. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, [S. L.], v. 53, n. 4, p. 1610-1618, abr. 2009.

VIEIRA, P. N.; VIEIRA, S. L. V. Uso irracional e resistência a antimicrobianos em hospitais. **Arquivos de Ciências da Saúde da Unipar**, Paraná, v. 21, n. 3, p. 2019-212, 2018.

WACLAW, B. Evolution of drug resistance in bacteria. **Biophysics of infection**, p. 49-67, 2016.

WANG, X. Abundances of clinically relevant antibiotic resistance genes and bacterial community diversity in the Weihe River, China. **International journal of environmental research and public health**, v. 15, n. 4, p. 708, 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Containing antimicrobial resistance. Geneva, Switzerland: WHO; 2005.