

Bactérias multirresistentes e a falta de novos fármacos

O desenvolvimento de fármacos para combater as bactérias multirresistentes é um desafio constante em todo o mundo, devido à complexidade do tema e à evolução constante dos agentes microbianos

A resistência microbiana representa um desafio crescente à eficácia dos tratamentos antimicrobianos, comprometendo os avanços da medicina nos tratamentos farmacológicos. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), as bactérias multirresistentes são uma das principais ameaças à saúde pública do século XXI. Elas são responsáveis por 700 mil mortes por ano em todo o mundo e esse número deve aumentar para 10 milhões até 2050¹.

Desde a descoberta da penicilina, em 1928, até os dias atuais, a resistência aos antibióticos evoluiu para a emergência do que a medicina moderna descreve hoje como bactérias multirresistentes.^{2,3} Para a infectologista Eloisa Ayub, coordenadora do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH) do Hospital Mário Covas, em Santo André (SP), o armazenamento de genes resistentes faz parte do processo evolutivo das bactérias. "Essas bactérias armazenam um gene que passa por modificações estruturais", afirma Ayub.

"Uma característica adicional e de igual relevância é a transferência da resistência. Algumas bactérias têm condições de transferir seus genes de resistência para outras. Assim, bactérias que não tinham necessariamente esse perfil de "sobrevivência" passam a ser multirresistentes ao entrar em contato com o antimicrobiano⁴", explica a médica.

Relação da pandemia de covid-19 e as bactérias multirresistentes

Há pelos menos duas décadas, o tema da multirresistência aos fármacos já é discutido na comunidade científica e, antes da pandemia de Covid-19, havia uma série de bactérias em um nível muito alto de resistência aos tratamentos medicamentosos.³ “Esses microrganismos eram pesquisados pela indústria farmacêutica, com o objetivo de desenvolver fármacos específicos para combater as bactérias multirresistentes”, declara Ayub.

Para a infectologista, com a pandemia em 2020, a atenção de pesquisadores do mundo inteiro foi voltada para o desenvolvimento de uma vacina contra o novo coronavírus. Paralelamente, houve um grande aumento de resistência de antimicrobianos, já que hospitais e laboratórios do mundo inteiro testavam opções terapêuticas contra o novo vírus.^{5,6} “Esse fenômeno resultou na prescrição de antibióticos em um volume e velocidade nunca antes vistos na história moderna. Até encontrar o tratamento correto contra a covid-19, os antibióticos fortaleceram a resistência microbiana aos fármacos”, ressalta a coordenadora.

Bactérias multirresistentes triplicaram na pandemia⁶

2019	2020	2021
1.000*	2.000*	3.700*

*Amostras de isolados de bactérias resistentes a antibióticos enviadas por laboratórios de saúde pública de vários estados do Brasil para análise aprofundada no Laboratório de Pesquisa em Infecção Hospitalar do Instituto Oswaldo Cruz (IOC/Fiocruz).⁷

Uso incorreto e indiscriminado de medicamentos

A principal causa da resistência microbiana é o uso inadequado e excessivo de antimicrobianos, que favorece o crescimento de bactérias resistentes. Atualmente, não é raro encontrar microrganismos que não reagem a três tipos diferentes de medicamentos⁶, chamados multidroga resistentes ou MDR. Há também bactérias que não respondem a todos os tratamentos disponíveis na atualidade. Conhecidas como “pandroga resistentes” ou PDR, estão associadas a infecções perigosas, listadas com a máxima urgência pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para a busca de novos fármacos.⁶

Em dezembro de 2022, a OMS publicou o Relatório Global de Resistência Antimicrobiana e Sistema de Vigilância de Uso Antimicrobiano⁹ (GLASS, em inglês), com análises das taxas de resistência antimicrobiana (RAM) no contexto da cobertura nacional de testes.⁸ Em seis anos de coleta de dados - 2017 a 2022 - sobre o consumo de antimicrobianos em humanos, houve a participação de 127 países, equivalente a 72% da população mundial. O relatório revela que altos

níveis de resistência (acima de 50%) foram descritos e relatados em bactérias que são causa frequente de sepse em hospitais, como *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter spp.* Antibióticos de último recurso, como carbapenêmicos, são necessários para tratar essas infecções graves, entretanto, de acordo com o estudo, 8% das sepSES causadas por *Klebsiella pneumoniae* eram resistentes aos carbapenêmicos, aumentando a possibilidade de morte por uma infecção intratável.⁸

Outros dados do relatório:

Mais de 60% das cepas isoladas de *Neisseria gonorrhoeae* mostraram resistência ao ciprofloxacino, um dos antibacterianos orais mais utilizados no mundo.¹⁰

Mais de 20% das cepas isoladas de *Escherichia coli* (causadora das infecções do trato gastrointestinal e urinário) eram resistentes tanto aos medicamentos de primeira linha (ampicilina e cotrimoxazol) quanto aos tratamentos de segunda linha (fluoroquinolonas).¹⁰

Transferência da resistência microbiana

A resistência microbiana também pode ser transferida de uma bactéria para outra, por meio de vários mecanismos. Um dos mecanismos mais comuns é a transferência de genes de resistência¹¹.

Os **genes de resistência**¹¹ podem ser transferidos entre bactérias por meio de conjugação, transformação ou transdução.

- **Conjugação:** são transferidos de uma bactéria para outra por meio de um tubo que conecta as duas bactérias.
- **Transformação:** são transferidos de uma bactéria para outra por meio de fragmentos de DNA livres no ambiente.
- **Transdução:** são transferidos de uma bactéria para outra por meio de um vírus.

Bactérias listadas pela OMS e grau de criticidade³

Prioridade 1: CRÍTICA	
Bactérias	Resistentes à
<i>Acinetobacter baumannii</i> e <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Múltiplos antibióticos
<i>Enterobacteriaceae</i>	Carbapenêmicos, produtoras de Beta-Lactamase de Espectro Estendido (ESBL)

Prioridade 2: ALTA	
Bactérias	Resistentes à
<i>Enterococcus faecium</i>	Vancomicina
<i>Staphylococcus aureus</i>	Meticilina ou MRSA
<i>Helicobacter pylori</i>	Claritromicina
<i>Campylobacter spp</i>	Fluoroquinolonas
<i>Salmonellae</i>	Fluoroquinolonas
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Cefalosporinas e às fluoroquinolonas

Prioridade 2: MÉDIA	
Bactérias	Resistentes à
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Sem sensibilidade à penicilina
<i>Haemophilus influenzae</i>	Ampicilina
<i>Shigella spp</i>	Fluoroquinolonas

Enfrentamento do problema e iniciativas pelo mundo

Uma resposta eficaz à resistência microbiana exige uma abordagem multifacetada. Conscientizar o público sobre o uso responsável de antimicrobianos é crucial. Profissionais de saúde devem adotar práticas de prescrição criteriosas, evitando o uso desnecessário desses medicamentos. A promoção de medidas preventivas, como aprimoramento das políticas contínuas de higienização nas organizações de saúde, é fundamental para mitigar o aumento crescente de infecções. O investimento em pesquisa e desenvolvimento de novos antimicrobianos, por sua vez, é uma peça central para superar a constante adaptação dos microorganismos.⁷

A OMS possui uma lista de prioridades para o desenvolvimento de fármacos para combater as bactérias multirresistentes aos carbapenêmicos. Iniciativas

globais estão em andamento para o estudo de medicamentos eficazes contra esses patógenos.³

Projetos como a Iniciativa de Medicamentos para Doenças Negligenciadas¹⁰ (DNDi) e colaborações público-privadas estão impulsionando a pesquisa. Estratégias inovadoras, como terapias combinadas e tratamentos personalizados, também estão sendo exploradas. Esses esforços visam não apenas tratar infecções existentes, mas também prevenir o surgimento de novos casos de resistência.⁹

No Brasil, pesquisadores do Instituto Butantan identificaram uma molécula sintetizada — batizada de Doderlina — que apresentou atividade antimicrobiana contra diferentes bactérias e fungos. O estudo foi publicado na revista *Research in Microbiology*. Em testes em laboratório, o novo composto combateu bactérias amplamente relatadas como microrganismos multirresistentes, como a *Escherichia coli* e a *Pseudomonas aeruginosa*.^{10, 12}

Outra pesquisa brasileira destaca um composto com atividade antibacteriana que apresentou resultados promissores nos testes *in vitro*, dentro da primeira hora de ação. O estudo foi publicado na revista *Antibiotics*, destacando o composto denominado Pln149-PEP20, que possui arcabouço molecular planejado para melhorar a atividade antimicrobiana, com baixa toxicidade.¹³

Em síntese, a resistência microbiana é uma ameaça global que exige ação imediata e coordenada. Adotar práticas responsáveis, promover a pesquisa inovadora e colaborar internacionalmente são passos fundamentais para enfrentar esse complexo desafio.

Referências

1. **O problema de saúde que pode matar até 10 milhões em 2050 se o mundo não agir.** Disponível em: <<https://www1.folha.uol.com.br/ciencia/2021/05/o-problema-de-saude-que-pode-matar-ate-10-milhoes-em-2050-se-o-mundo-nao-agir.shtml>>. Acesso em: 19 dez. 2023.
2. Nossa capa: Alexander Fleming e a descoberta da penicilina. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 45, n. 5, p. I–I, out. 2009.
3. **OMS publica lista de bactérias para as quais se necessitam novos antibióticos urgentemente - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde.** Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/noticias/27-2-2017-oms-publica-lista-bacterias-para-quais-se-necessitam-novos-antibioticos>>.
4. NEVES, M. et al. *Arq. Inst. Biol*, n. 3, p. 207–213, [s.d.].
5. DE CARVALHO HESSEL DIAS, V. M. et al. Trend analysis of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria and antimicrobial consumption in the post-COVID-19 era: an extra challenge for healthcare institutions. *Journal of Hospital Infection*, v. 120, p. 43–47, fev. 2022.
6. **Deteção de bactérias resistentes a antibióticos triplicou na pandemia.** Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/deteccao-de-bacterias-resistentes-antibioticos-triplicou-na-pandemia>>.

7. FAPESP. **Composto combate bactérias resistentes em menos de uma hora**. Disponível em: <<https://agencia.fapesp.br/composto-combate-bacterias-resistentes-em-menos-de-uma-hora/44713>>. Acesso em: 19 dez. 2023.
8. **Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) Report 2022**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/364996/9789240062702-eng.pdf>>.
9. **Home | DNDi América Latina**. Disponível em: <<https://dndial.org/>>. Acesso em: 19 dez. 2023.
10. **Butantan descobre molécula com potencial para combater bactérias resistentes | Governo do Estado de São Paulo**. Disponível em: <<https://www.saopaulo.sp.gov.br/ultimas-noticias/butantan-descobre-molecula-com-potencial-para-combater-bacterias-resistentes/>>.
11. HERKOWITZ, IH. 1971. Princípios Básicos de Genética Molecular. Companhia Editora Nacional. 340pp.
12. DA SILVA, B. S. et al. Doderlin: isolation and characterization of a broad-spectrum antimicrobial peptide from *Lactobacillus acidophilus*. **Research in Microbiology**, v. 174, n. 3, p. 103995, 1 mar. 2023.
13. GABRIELA MARINHO RIGHETTO et al. Antimicrobial Activity of an Fmoc-Plantaricin 149 Derivative Peptide against Multidrug-Resistant Bacteria. v. 12, n. 2, p. 391–391, 15 fev. 2023.