



Resistência bacteriana e o uso de bacteriófagos como uma possível solução- Revisão de literatura.

Cleicione Moura de Oliveira Trevisan¹, Estefania Benício Santana², Luiza Vieceli Nunes², Leonardo Gustavo Rossi Silva Cavalcante², Anna Luiza Lara da Cruz², Liliane Pereira da Silva², Taciane Leticia de Melo Souza

¹ Acadêmica do Curso de Medicina Veterinária, Centro Universitário São Lucas Ji-Paraná - UniSL, Ji-Paraná, RO, Brasil. Email: cleicioneoliveira80@gmail.com

² Acadêmica do Curso de Medicina Veterinária, Centro Universitário São Lucas Ji-Paraná - UniSL, Ji-Paraná, RO, Brasil. Email: estefania.benicio12345@gmail.com

² Acadêmica do Curso de Medicina Veterinária, Centro Universitário São Lucas Ji-Paraná - UniSL, Ji-Paraná, RO, Brasil. E-mail: luizaviecelin@gmail.com

² Acadêmica do Curso de Medicina Veterinária, Centro Universitário São Lucas Ji-Paraná - UniSL, Ji-Paraná, RO, Brasil. E-mail: annaluizalara2911@gmail.com

² Acadêmica do Curso de Medicina Veterinária, Centro Universitário São Lucas Ji-Paraná - UniSL, Ji-Paraná, RO, Brasil. E-mail: leogugarossi@hotmail.com

² Acadêmica do Curso de Medicina Veterinária, Centro Universitário São Lucas Ji-Paraná - UniSL, Ji-Paraná, RO, Brasil. E-mail: liliani_ps@live.com

² Professora do Curso de Medicina Veterinária, Centro Universitário São Lucas Ji-Paraná - UniSL, Ji-Paraná, RO, Brasil. E-mail: taciane.souza@saolucasjiparana.edu.br

1. Introdução

Em 1910 Paul Ehrlich criou o primeiro antibiótico de origem sintética, e em 1934 desenvolveu uma substância denominada proflavina que foi usada em soldados na 2ª guerra mundial, porém era tóxica. Também em 1934 Gerhard Domagk descobriu o vermelho prontosil que foi o precursor das sulfas ou sulfonamidas, sendo considerado o 1º antibiótico de ação sistêmica, entretanto era considerado de baixo espectro. O grande salto se deu quando Alexander Fleming em 1929 descobriu a penicilina G, um antibiótico de origem natural de amplo espectro, GUIMARÃES *et al* (2010) apud LIMA *et al* (2017), em 1940 passou a ser comercializada e seu uso indiscriminado resultou no surgimento das primeiras cepas resistentes. Entre as décadas de 40 e 60 vários antibióticos de origem natural surgiram com eficiência no tratamento das bactérias gram positivas. Já a produção de semi sintético ocorreu entre as décadas de 60 e 80 esses possuem um maior poder de inibição evitando uma maior toxicidade ao hospedeiro, SILVA (2006) e GUIMARÃES *et al* (2010) apud LIMA *et al* (2017).

A descoberta dos antibióticos revolucionou o cenário de morte entre os soldados durante a segunda guerra, pois os que não eram mortos por ferimentos definhavam com as infecções. Também foi muito eficiente contra os óbitos nas mulheres no pós-parto que morriam por infecção. Todavia com a eficiência da penicilina veio junto o uso indiscriminado o que fez com que houvesse uma pressão na seleção dos microrganismos criando bactérias multirresistentes. A resistência bacteriana pode ocorrer por diversas vias, seja exposição a drogas, transferência de material genético entre as bactérias, mutação genética. As bactérias ainda possuem mecanismos de defesa como porinas que controlam a entrada dos fármacos e das bombas de efluxo que fazem extrusão do antibiótico para fora da célula. Del Fio *et al* (2000) confirma essa afirmativa ao dizer que o uso indiscriminado de antimicrobianos foi o que fez chegar a esse ponto, os antibióticos passaram a ser usados indiscriminadamente na agricultura, desenvolvimento e crescimento da pecuária e avicultura o que aumentou a pressão de seleção de microrganismos altamente resistentes. . Essa revisão teve como objetivo verificar o processo

desde a descoberta dos antibióticos até a era pós-antibiótico, observando os estudos para se contornarem a resistência bacteriana.

2. Materiais e métodos

Estudo de revisão que aborda a evolução desde a descoberta dos antibióticos à existência de bactérias multirresistentes, foram consultados os estudos publicados nos últimos 21 anos, que avaliaram o desenvolvimento de novas terapias e a evolução dos microrganismos. Foram levantados e analisados artigos da literatura portuguesa, espanhola e inglesa; nas revistas eletrônicas. As bases de dados consultadas foram: Scientific Electronic Library Online (SciELO), Pubmed, Google acadêmico, BVS biblioteca virtual de saúde. Os anos de referência foram de 2000 a 2022 e as palavras-chave utilizadas na busca foram: Resistência bacteriana, bactérias multirresistentes, controles alternativos.

3. Resultado e discussão

Com o uso de antimicrobianos a partir de 1940 o tratamento e o curso das doenças infecciosas mudaram radicalmente. Após descobrir a penicilina Alexander Fleming garantiu que os microrganismos poderiam tornar-se resistentes aos antimicrobianos pelo processo evolutivo natural, HOLGUIN *et al* (2017). Desde a descoberta dos antibióticos a sociedade teve diversos benefícios, porém seu uso indiscriminado e sem controle acarretou a um grave problema de saúde pública, a resistência bacteriana, GUIMARÃES *et al* (2010). A produção de novos antibióticos diminuiu consideravelmente nos últimos anos e a resistência a estes surgiu como um problema sem perspectiva de solução, FERNANDES RIVERON *et al* (2003). Segundo ELLIOT TS (1999) citado por FERNANDES RIVERON *et al* (2003) pode-se prever que em breve não terá nenhum tratamento eficiente contra agentes infecciosos uma vez que a velocidade em que esses microrganismos multirresistentes surgem não é igual a velocidade em que surgem novos antibióticos.

Na era pós-antibiótica a humanidade vive com o aparecimento de novas infecções com limitadas alternativas de tratamento ou mesmo sem nenhuma alternativa. Os micro-organismos podem carregar genes de resistência, que têm a possibilidade de se disseminar rapidamente mudando o padrão das infecções, tornando-as de moderada a um problema com grande complexidade para medicina moderna, HOLGUIN *et al* (2017).

LIMA *et al* (2017) traz que os fatores que mais colaboram para a resistência bacteriana são os erros nas indicações médicas, automedicação por parte da população e falta de fiscalização na comercialização dos antimicrobianos. MARQUIOT *et al* (2015) salientou que de cada 50 a 70 % das consultas médicas geram prescrição de medicação e que 50% desse medicamento são usados ou dispensados de forma inadequada, o que pode acarretar grande crescimento dos microrganismos multirresistentes.

Para FARINA (2016) a resistência dos microrganismos se dá pelo uso em larga escala dos antibióticos, principalmente nos hospitais, o que tem permitido a disseminação de cepas resistentes muitas vezes deixando sem opção de tratamento. A resistência a antibióticos reduz as opções de tratamento eficazes contra as infecções, aumentando a permanência dos pacientes no hospital, obrigando a utilização de medicações cada vez mais caras, além de aumentar a chances de óbitos.

Estudos têm demonstrado que cerca de 50% dos antibióticos receitados são feitos de forma errada. O uso excessivo dessa medicação está associado a emergência de seleção de cepas bacterianas multirresistentes, além de contribuir para eventos adversos, elevação dos custos e da morbidade e mortalidade, dados da ANVISA. É importante frisar que o antibiótico não são agentes mutagênicos, ou seja, não fazem aparecer uma característica nova na bactéria, o que acontece é que eles exercem a pressão de seleção, quando em contato com microrganismos sensíveis leva-os à morte restando só os resistentes. DEL FIO *et al* (2000).

Entende-se a resistência como um mecanismo pelo qual a bactéria pode diminuir a ação dos antimicrobianos. Uma bactéria é considerada sensível quando sua concentração no foco de infecção é 4 vezes superior à concentração inibitória. Os valores que definem o conceito de sensibilidade e resistência bacteriana são muito relativos pois dependem tanto do valor do local da infecção quanto da dose e vias de administração do antibiótico, CORDIÉS *et al* (1998) apud FERNANDES RIVERON (2003).

Existem dois tipos de resistência bacteriana a intrínseca e a adquirida, na intrínseca a bactéria possui características enzimáticas ou estruturais que levam à resistência a um determinado antimicrobiano, já na adquirida é por recebimento desse fator de resistência por transdução, conjugação ou transformação; também pode ser adquirida por meio de mutação, FRANCO *et al* (2015). A resistência microbiana frente ao antibiótico pode se dá com ou sem origem genética, na resistência não genética a bactéria adquire resistência a um fármaco, mas normalmente não consegue passar para seus descendentes, MOTA *et al* (2005). Um exemplo de resistência é a produção de enzima beta-lactamase, estas enzimas hidrolisam os antibióticos beta-lactâmicos e evitam a sua funcionalidade, MORENO (2013).

Para o controle das bactérias a forma mais comum e difundida ainda é o uso de antibiótico que está cada vez menos eficaz, considerando os mecanismos de adaptação e resistência bacteriana, que tem gerado bactérias super-resistentes. Mas para o controle há um mecanismo especialmente relevante que é o uso de bacteriófagos, um vírus que tem o poder de infectar bactérias específicas e promove a lise celular, NECA *et al* (2022). Eles são a entidade biológica mais abundante na biosfera, os fagos infectam as bactérias alterando o seu metabolismo celular para se replicarem, GALLARDO (2019). Sendo considerado uma medida de controle viável para uma série de doenças de origem bacteriana, esse biocontrole possui vantagens sobre os controles químicos, os coquetéis de fagos sob medidas podem se adaptar para atingir bactérias específicas, podendo facilmente ser adaptadas contra a resistência bacteriana, BUTTIMER *et al* (2017).

4. Conclusão

A descoberta dos antibióticos trouxe uma expectativa de vida maior. Porém o uso indiscriminado de antibióticos tem acelerado o processo de seleção evolutiva dos microrganismos, fazendo com que só os microrganismos resistentes sobrevivam.. Hoje se tem cepas de bactérias em que não há tratamentos disponíveis, estudos como o uso de bacteriófagos para o controle de doenças bacterianas pode ser uma solução e trazer uma visão mais positiva em relação ao futuro. Ainda é fundamental que haja um controle mais rígido no uso de drogas, isso inclui desde as vendas nas farmácias, no setor agropecuário, investir na conscientização do uso em clínicas para que seja realizado de forma prudente e racional.

5. Referências

ANVISA. ANTIMICROBIANOS: BASES TEÓRICAS E USO CLÍNICO. [Internet]. [citado em 05 maio 2016].

BUTTNER, Colin et al. Bacteriophages and bacterial plant diseases. *Frontiers in microbiology*, v. 8, p. 34, 2017.

Del Fio, Fernando de Sá; De Mattos Filho, Thales Rocha; Groppo, Francisco Carlos.

FARIÑA, Norma. RESISTENCIA BACTERIANA: UN PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA MUNDIAL DE DIFÍCIL SOLUCIÓN. *Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud*, v. 14, p. 04-05, 2016.

FERNANDEZ RIVERON, Fernando; LOPEZ HERNANDEZ, Jorge; PONCE MARTINEZ, Laida María y MACHADO BETARTE, Caridad. RESISTENCIA BACTERIANA. *Rev Cub Med Mil* [online]. 2003, vol.32, n.1 [citado 2021-10-21].

FRANCO, Jonatan Martins Pereira Lucena, Mendes, Rafael De Carvalho, Cabral, Francisco Rubens Filgueira, Menezes, Cicero Diego Almino: O PAPEL DO FARMACÊUTICO FRENTE À RESISTÊNCIA BACTERIANA OCASIONADA PELO USO IRRACIONAL DE ANTIMICROBIANOS, *Revista e-ciência*, v. 3, n. 2, p. 57-65, 2015.

GALLARDO, María José Martínez. Bacteriófagos em vez de antibióticos. *Millennial, Science and Art*, n. 13, p. 6-8, 2019.

GUIMARÃES, Denise Oliveira, Momesso, Luciano da Silva and Pupo, Mônica Tallarico ANTIBIOTICS: THERAPEUTIC IMPORTANCE AND PERSPECTIVES FOR THE DISCOVERY AND DEVELOPMENT OF NEW AGENTS. *Química Nova* [online]. 2010, v. 33, n. 3 [Accessed 21 October 2021] , pp. 667-679.

HOLGUIN, Héctor; AMARILES, Pedro; OSPINA, William. INTERAÇÕES EVOLUTIVAS COMO POSSÍVEL MECANISMO DE INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA: UMA ABORDAGEM PARA O CONTROLE DA RESISTÊNCIA BACTERIANA. *Rev. chil. infectol.* , Santiago, v. 34, n. 4, pág. 307-313, agosto de 2017.

LIMA, Camila Correa; Benjamim, Sandra Cristina Calixto; Santos, Rosana Francisco Siqueira dos. MECANISMO DE RESISTÊNCIA BACTERIANA FRENTE AOS FÁRMACOS: UMA REVISÃO, *CuidArte, Enferm ; 11(1): 105-113, jan.2017*.

MARQUIOTTI CMJ, Lanes LC, Castro GFP. USO IRRACIONAL DE ANTIBIÓTICOS NA INFÂNCIA: CONTRIBUIÇÃO DO PROFISSIONAL FARMACÊUTICO PARA A PROMOÇÃO DA SAÚDE. *Rev Transformar* [Internet]. 2015 [citado em 20 fev. 2016].

MORENO MKM. Carbapenémicos: TIPOS Y MECANISMOS DE RESISTENCIA BACTERIANOS. *Rev Med Cos Cen*. 2013;70(608):599-605.

MOTA RA, Silva KPC, Freitas MFL, Porto WJN, Silva LBG. UTILIZAÇÃO INDISCRIMINADA DE ANTIMICROBIANOS E SUA CONTRIBUIÇÃO A MULTIRRESISTÊNCIA BACTERIANA. *Braz J Vet Res Anim Sci* [Internet]. 2005 [citado em 25 fev. 2016]; 42(6):465-70.

NECA, Cinthia Silva Moura et al. O uso de bacteriófagos como solução na resistência antibiótica e suas aplicações na indústria: uma revisão de literatura. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 9, p. e56011932098-e56011932098, 2022.

RESISTÊNCIA BACTERIANA. *Revista Brasileira de Medicina (Rio de Janeiro)*, Brasil, v. 57, n.10, p. 1129-1140, 2000. (google acadêmico).