

**MECANISMOS DE  
RESISTÊNCIA MICROBIANA  
AOS ANTIBIÓTICOS E  
QUIMIOTERÁPICOS**

# TIPOS DE RESISTÊNCIA MICROBIANA

- RESISTÊNCIA NATURAL OU INTRÍNSECA
  - O MICRORGANISMO NÃO POSSUI O ALVO ONDE ATUA A DROGA
    - Ex.: Micoplasmas não têm parede celular (ausência de mureína)
  - FASE DO CICLO VITAL (DORMÊNCIA)
    - Ex.: Bacilos na forma esporulada
  - ASPECTOS METABÓLICOS ou ESTRUTURAIS
    - Ex.: Anaeróbios estritos não permitem a entrada de aminoglicosídeos

# RESISTÊNCIA NATURAL OU INTRÍNSECA

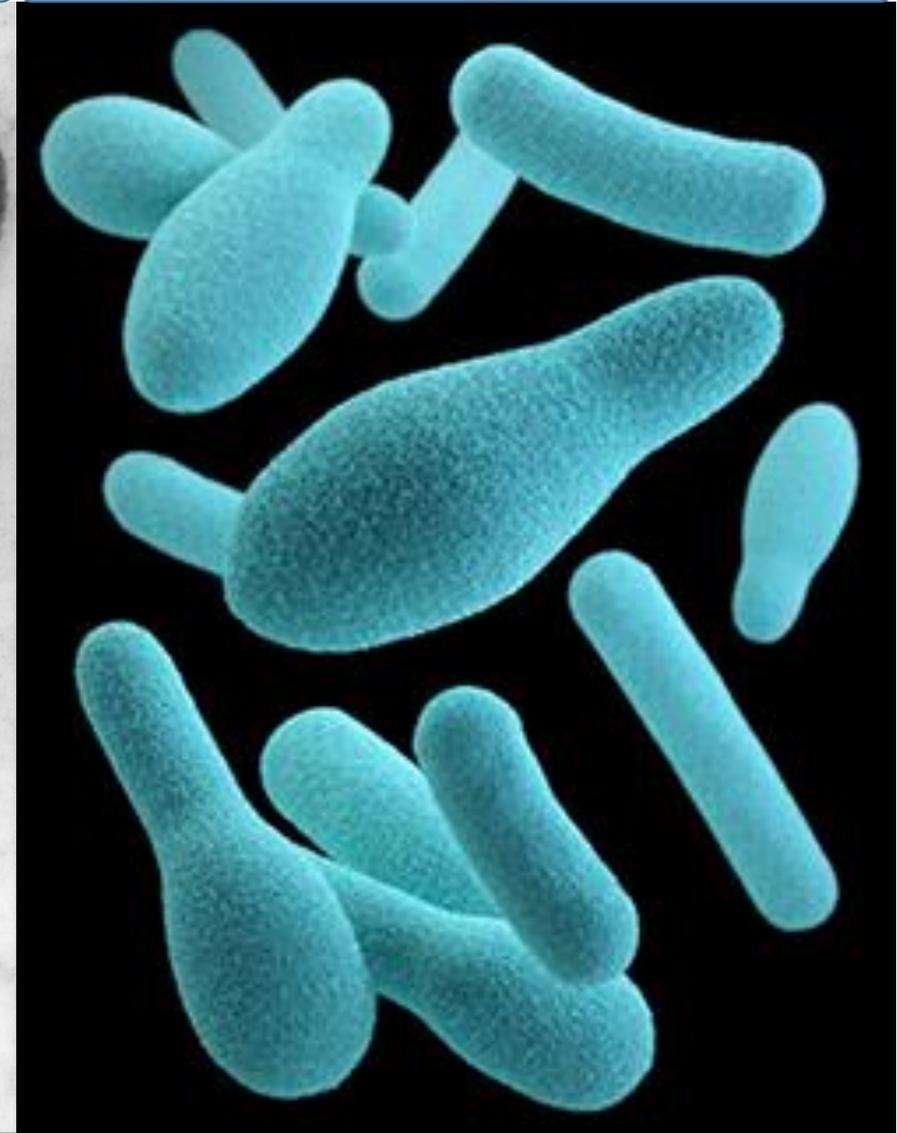
Ausência do Alvo da Droga



Estágio Dormente do Ciclo Vital



Metabolismo & Enzimas Peculiares



# RESISTÊNCIA ADQUIRIDA

- EM GERAL QUER DIZER:
  - UM TIPO DE INFECÇÃO “X”, CAUSADA POR UMA ESPÉCIE DE MICRORGANISMO “Y” É TRATADA DE MODO BEM SUCEDIDO COM UMA DROGA “Z”
  - ....ATÉ QUE...
  - SURGE RELATO DE QUE O MESMO TIPO DE INFECÇÃO “X”, CAUSADA PELA MESMA ESPÉCIE DE MICRORGANISMO “Y” É TRATADA SEM SUCESSO COM A MESMA DROGA “Z”
    - MESMO QUE SE ELEVE A DOSAGEM E/OU O TEMPO DE TRATAMENTO

A ORIGEM PRIMÁRIA DA  
RESISTÊNCIA CELULAR MICROBIANA  
ÀS DROGAS É DE NATUREZA  
GENÉTICA E NÃO SE DEVE  
AO USO QUE FAZEMOS  
DOS MEDICAMENTOS

# TERMINOLOGIA USUAL

- **ANTIBIÓTICO**

- Substância antimicrobiana produzida originariamente por microrganismos

- **QUIMIOTERÁPICO**

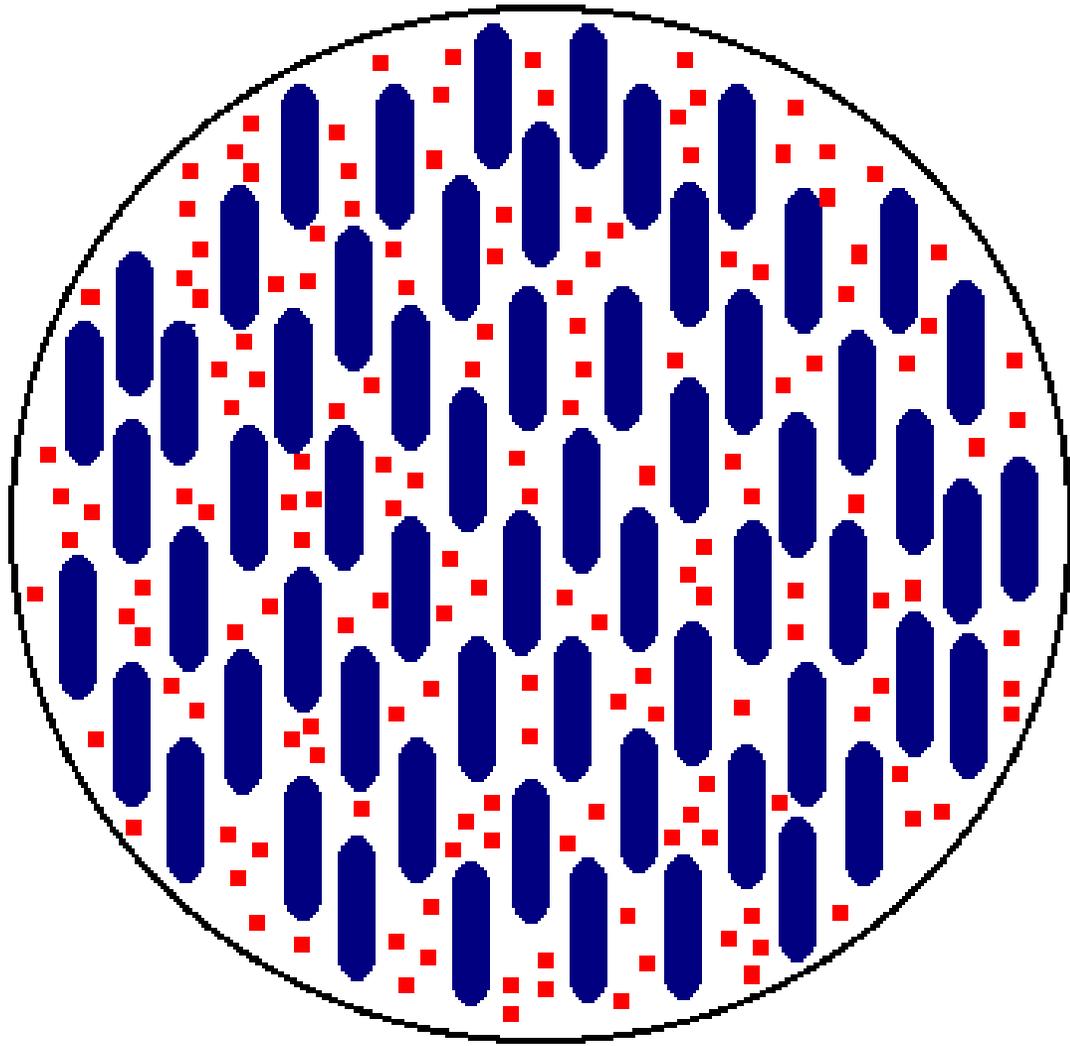
- Substância antimicrobiana produzida artificialmente, por meio das reações de síntese da Química Orgânica

- **ANTIMICROBIANO**

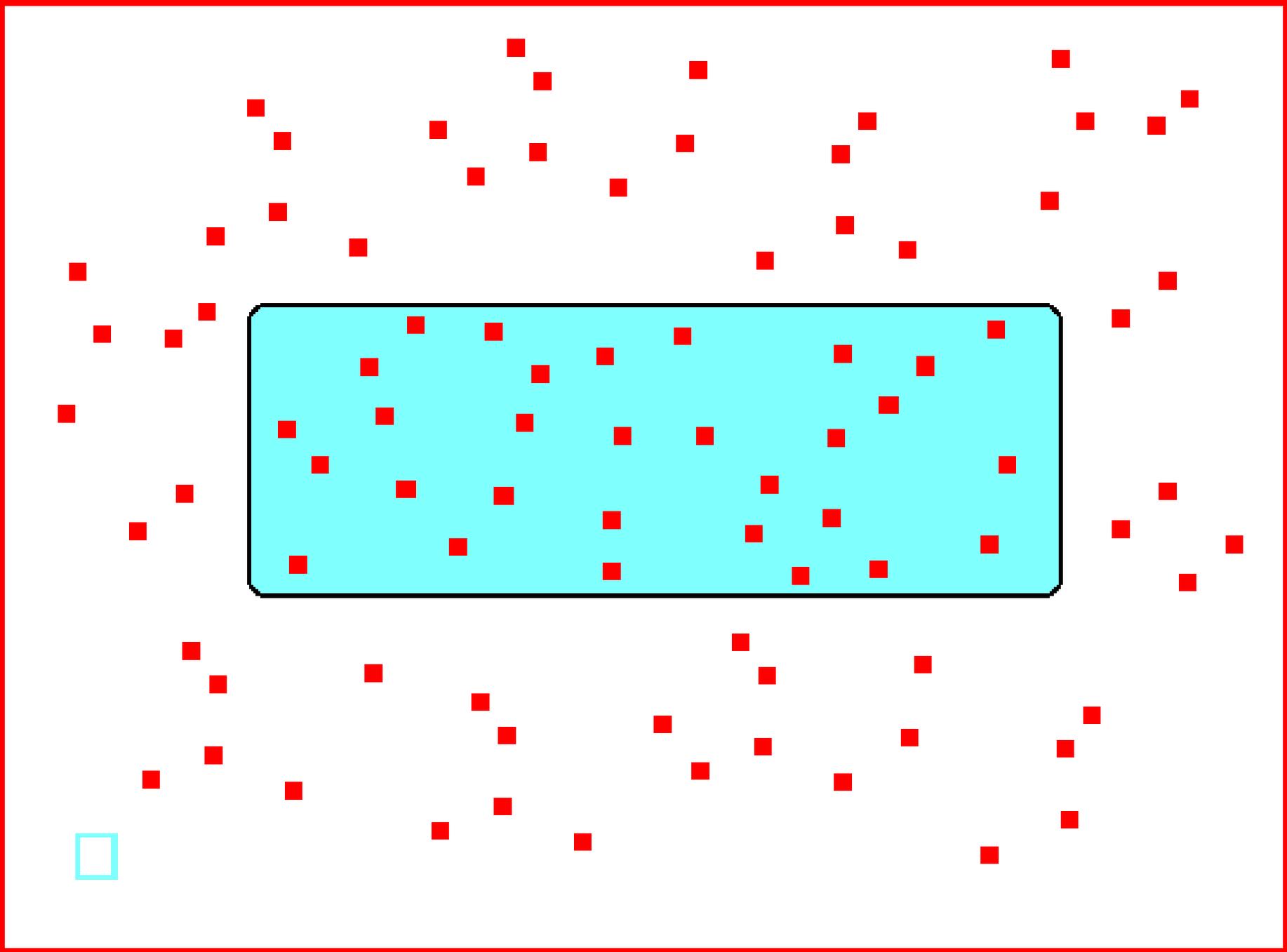
- Abrange os antibióticos e quimioterápicos

- **MICROBICIDA E MICROBIOSTÁTICO**

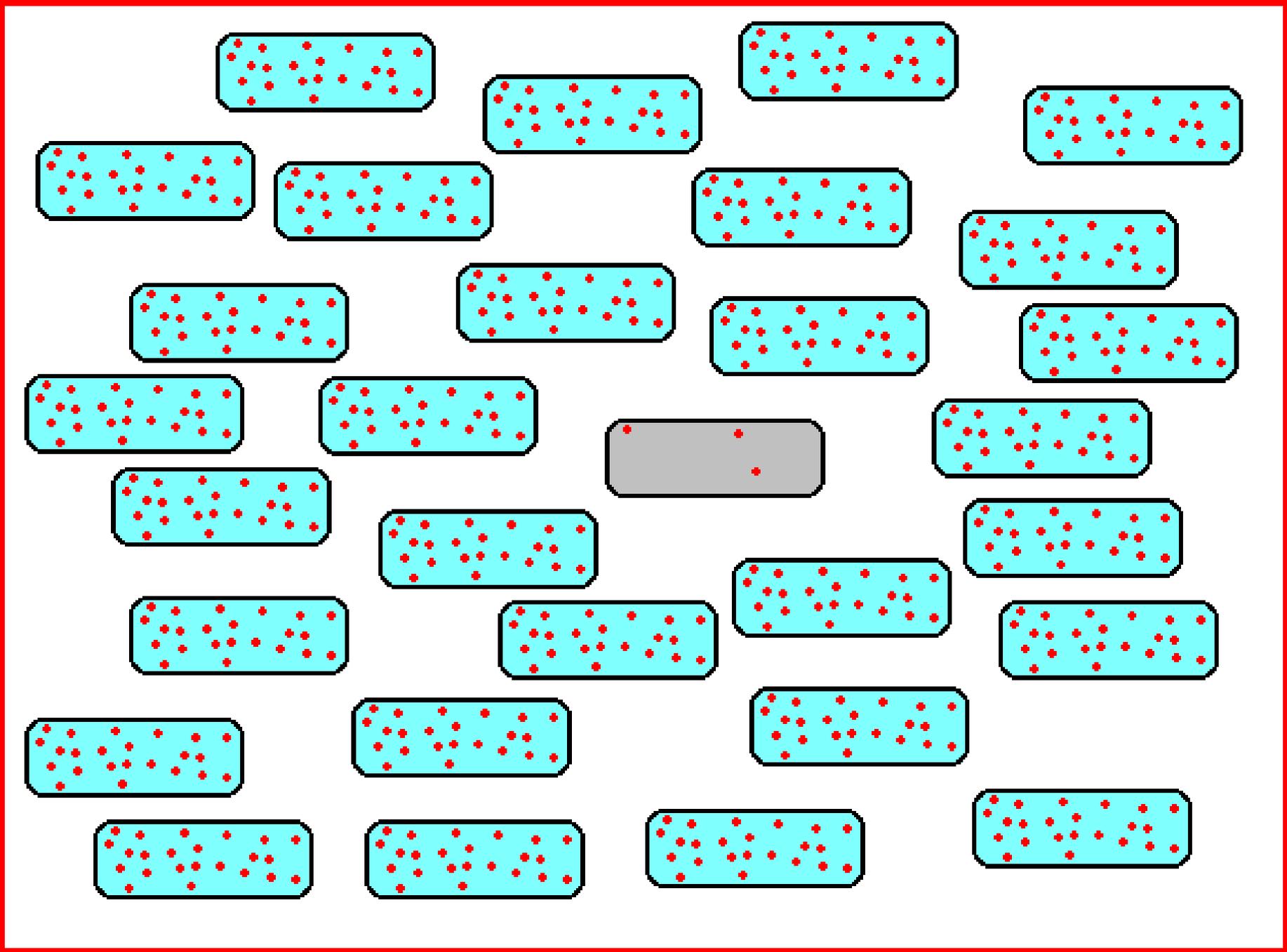
- Mata ou bloqueia a proliferação do microrganismo, respectivamente



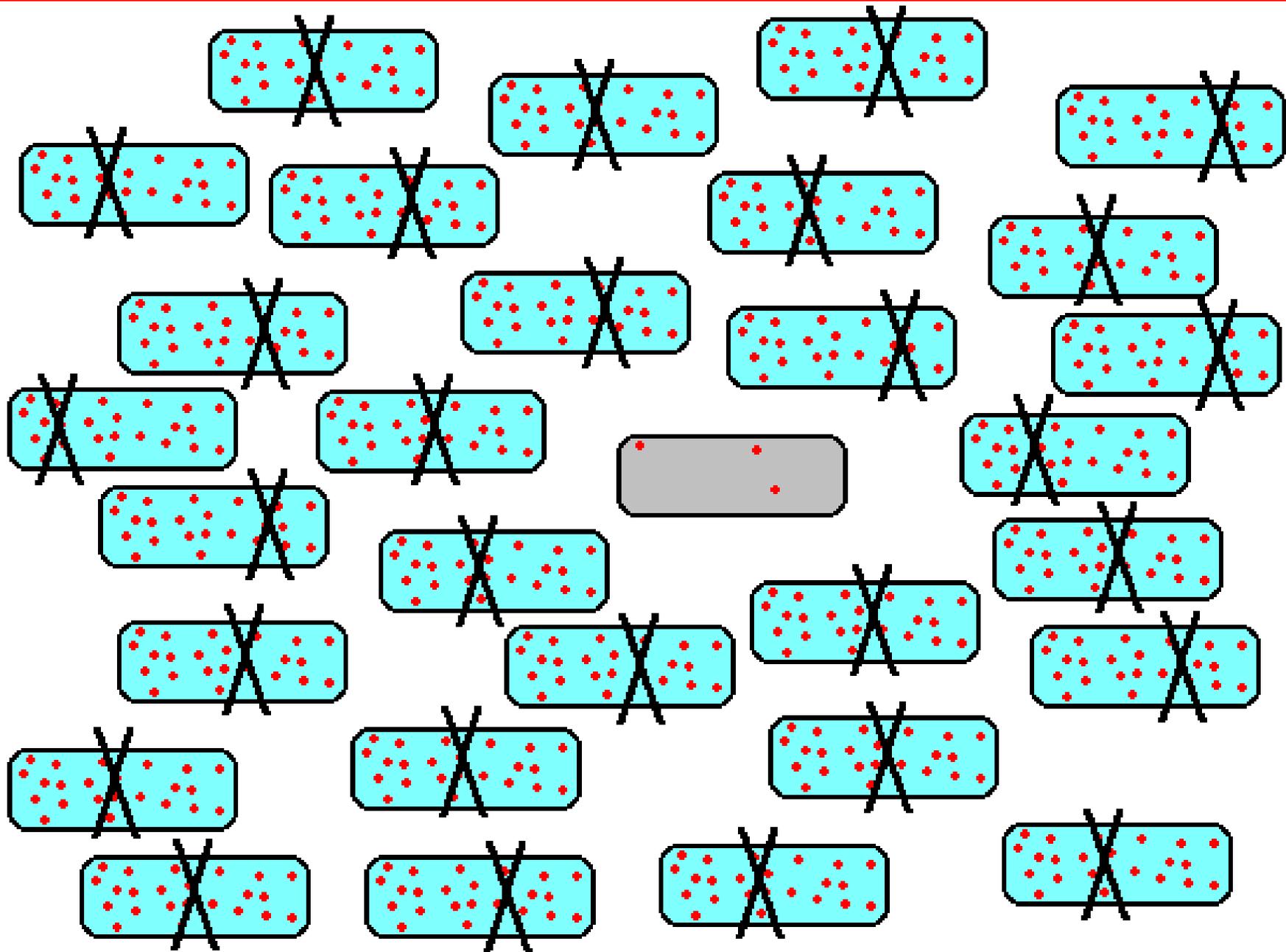
**As moléculas do  
antibiótico  
chegam ao  
sítio da  
infecção**



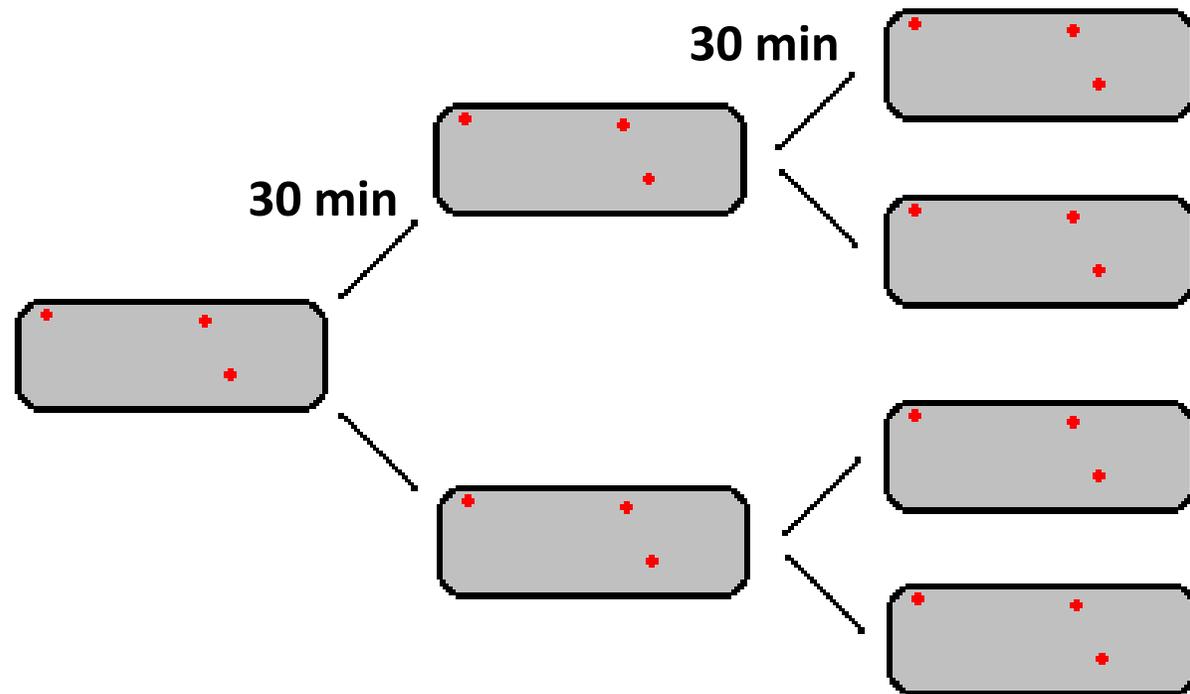
O antibiótico penetra na célula bacteriana e atinge uma determinada concentração



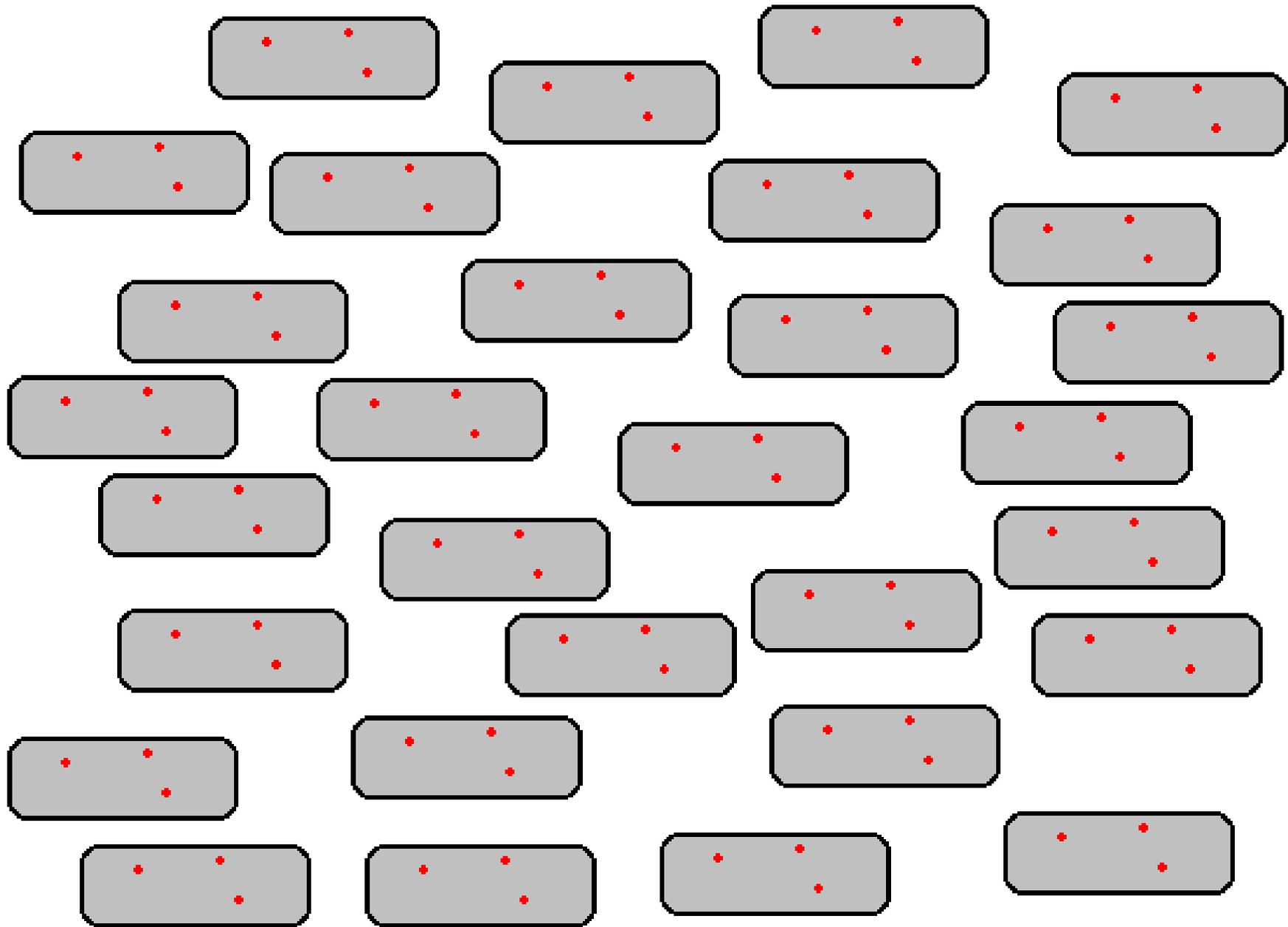
**População  
microbiana  
no sítio da infecção**



A droga mata ou  
inibe apenas  
as células  
sensíveis

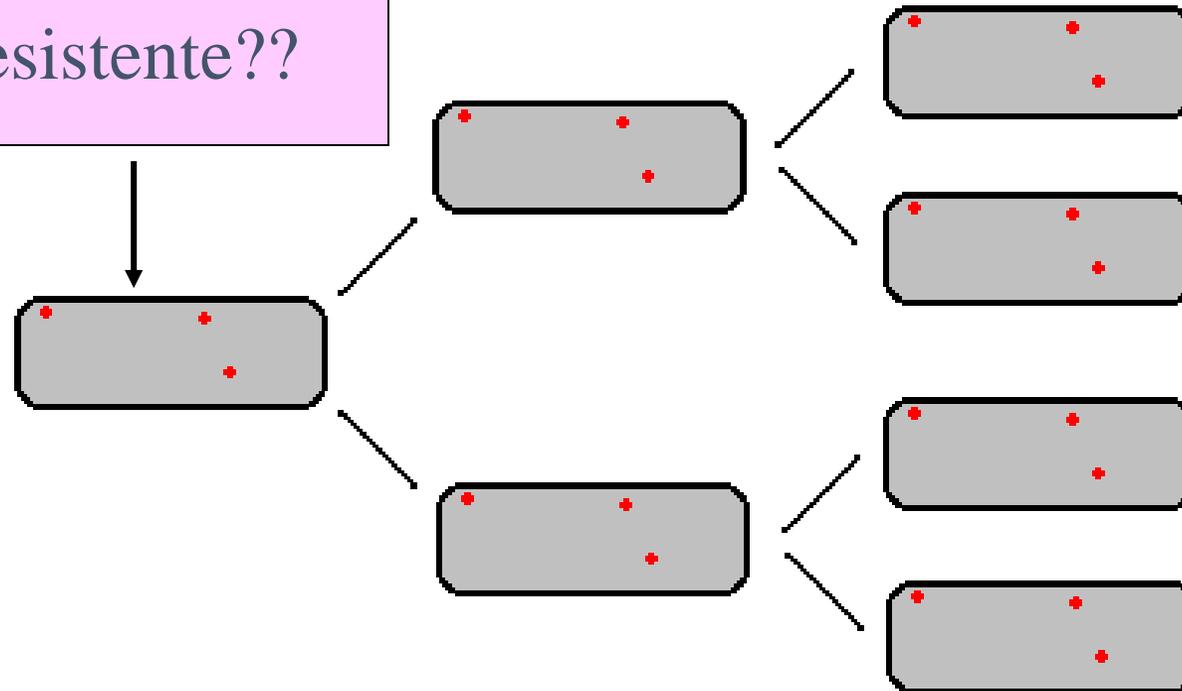


**Nova população,  
mas agora  
composta por  
células  
resistentes à  
concentração  
que havia no  
sítio da  
infecção**



**Nova população,  
mas agora  
composta por  
células  
resistentes à  
concentração  
que havia no  
sítio da  
infecção**

Por que esta  
célula é  
resistente??



**OBSERVE-SE QUE A CÉLULA RESISTENTE PRESENTE NA  
POPULAÇÃO, EXIBE ESTA CARACTERÍSTICA ANTES  
DE USAR-SE A DROGA. APENAS NÃO SE SABE**

# MECANISMOS GENÉTICOS DE RESISTÊNCIA

- Como aparecem os genes responsáveis pela resistência?

1. Por mutação

2. Por recombinação genética, decorrente de

a) **Transformação**

b) **Conjugação**

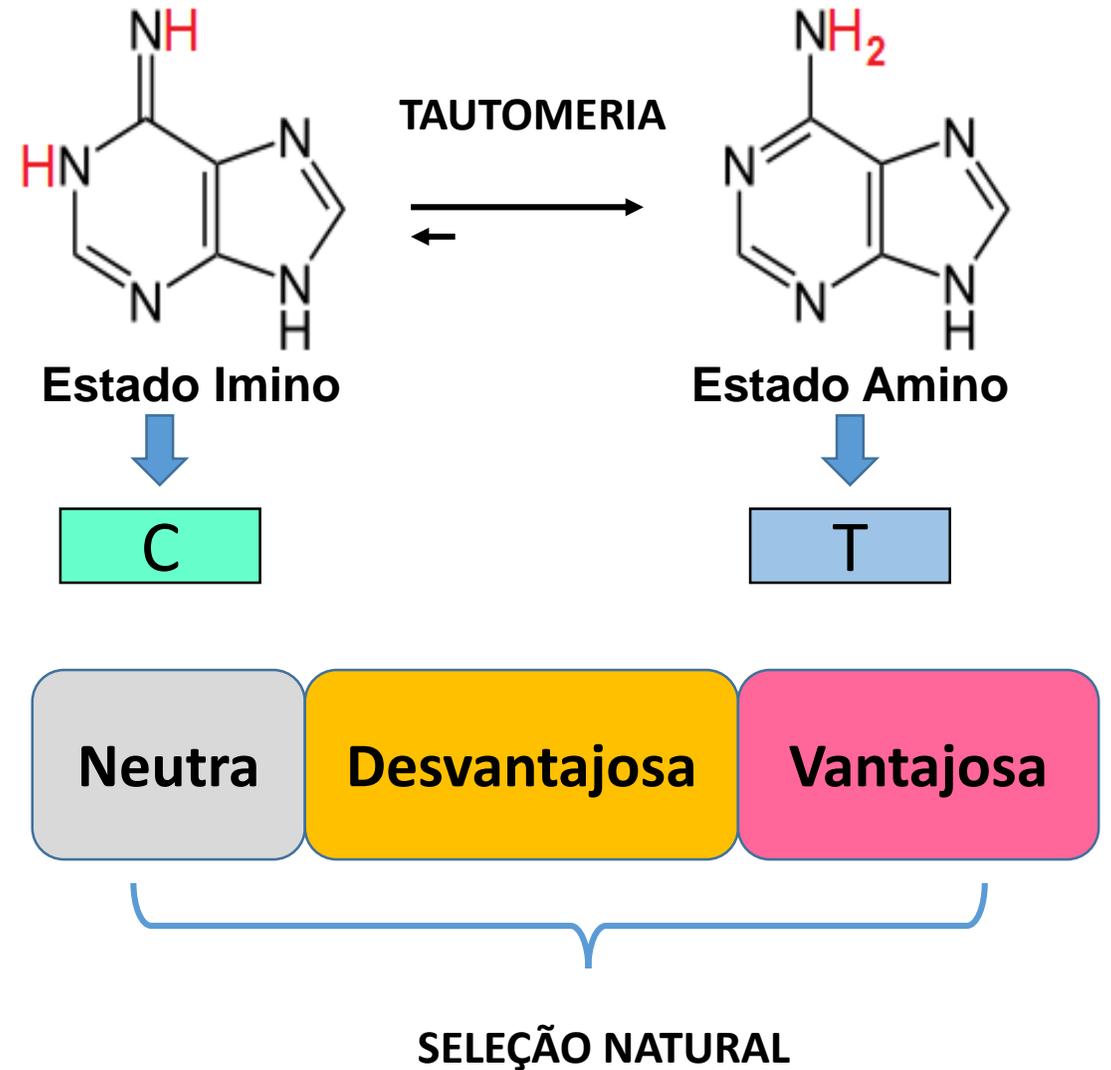
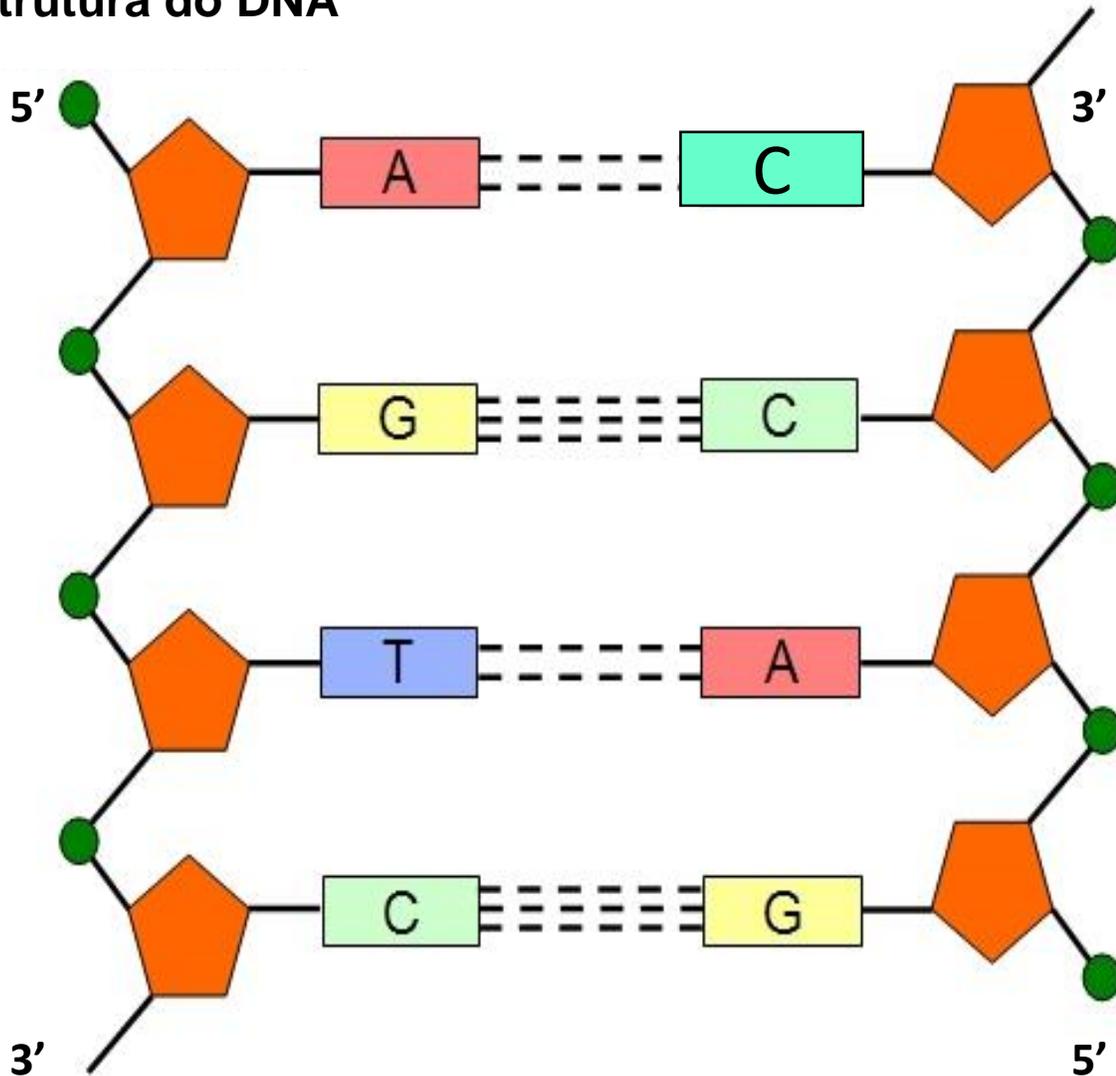
c) **Transdução**

Presença de transposons

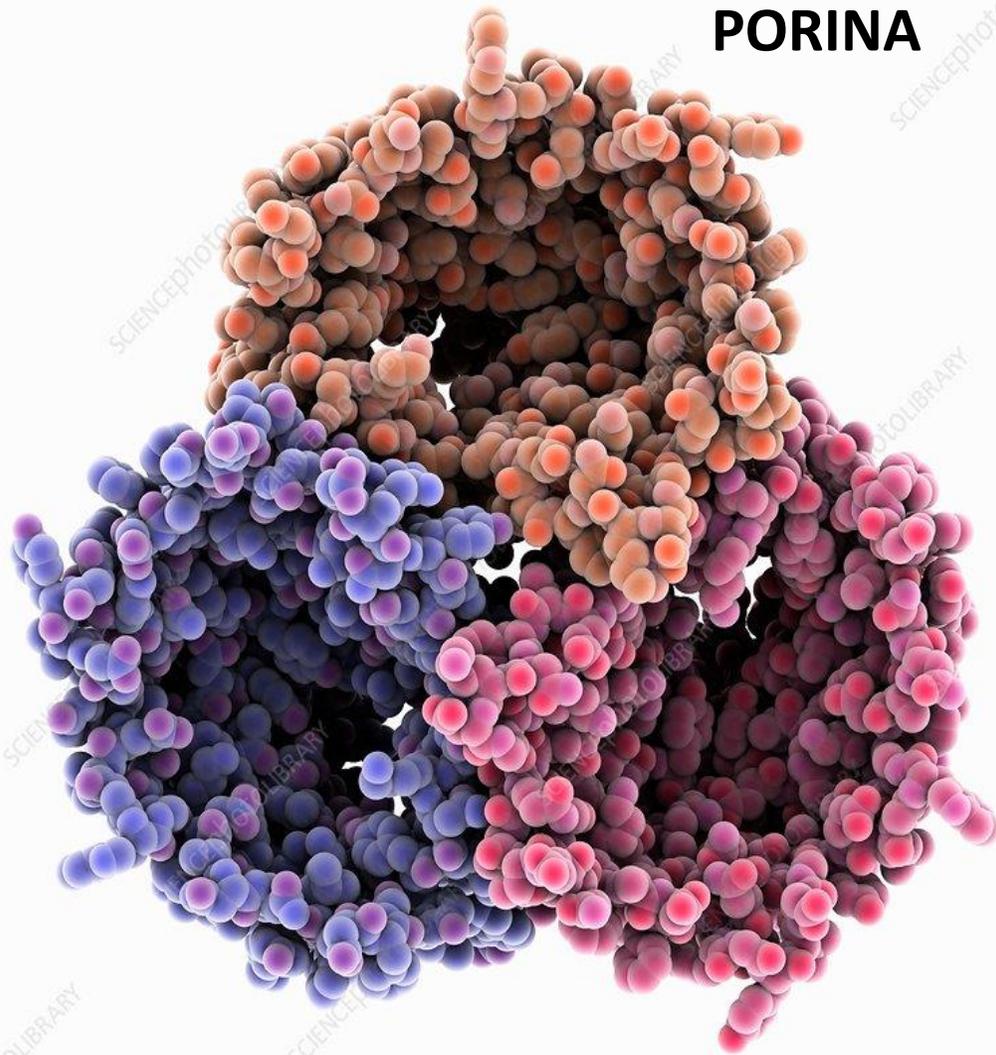
3. Por aquisição de plasmídios

# 1. MUTAÇÕES E SUAS IMPLICAÇÕES

Estrutura do DNA

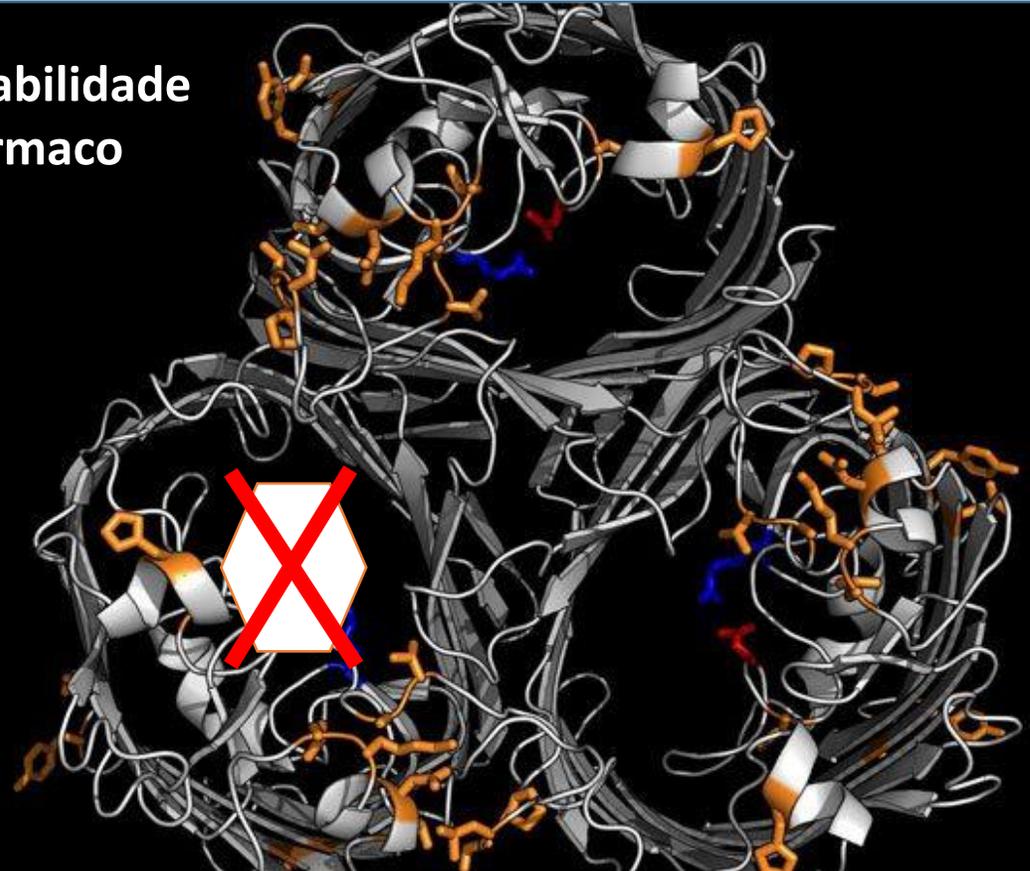


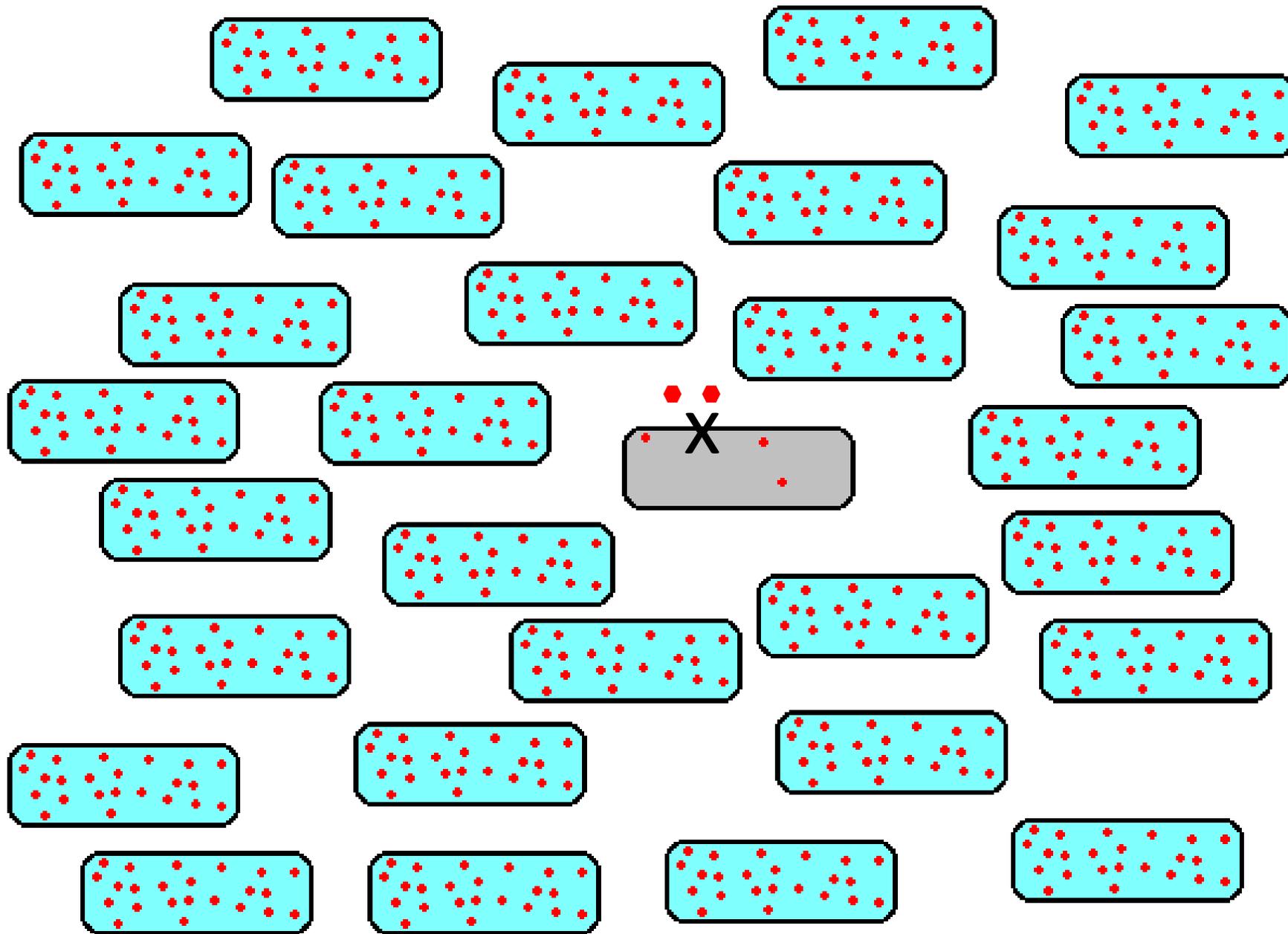
## 2. MUTAÇÕES E SUAS IMPLICAÇÕES – VANTAGEM



Exemplo de Mutação Vantajosa  
No Contexto de Resistência a Drogas

Impermeabilidade  
Ao Fármaco

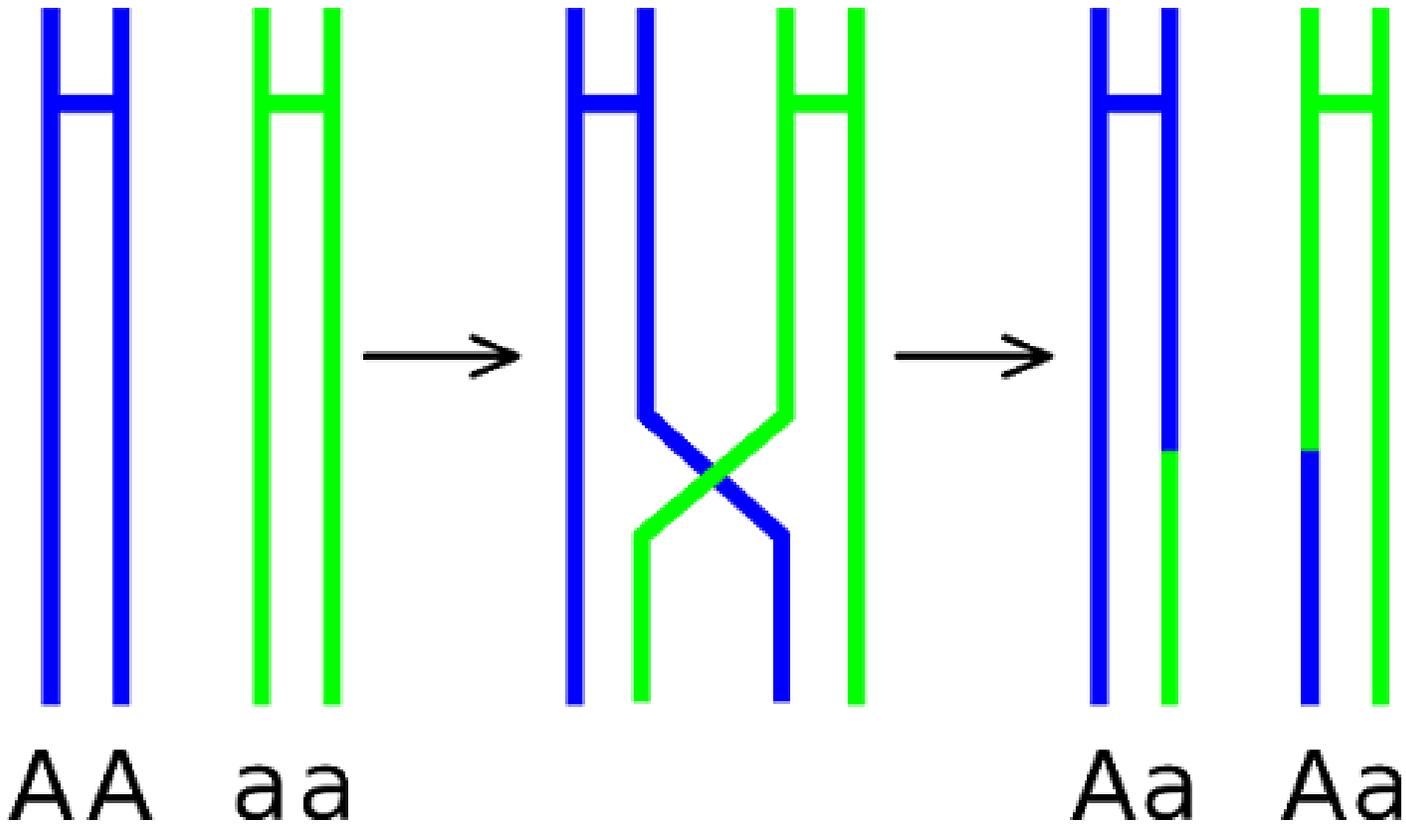




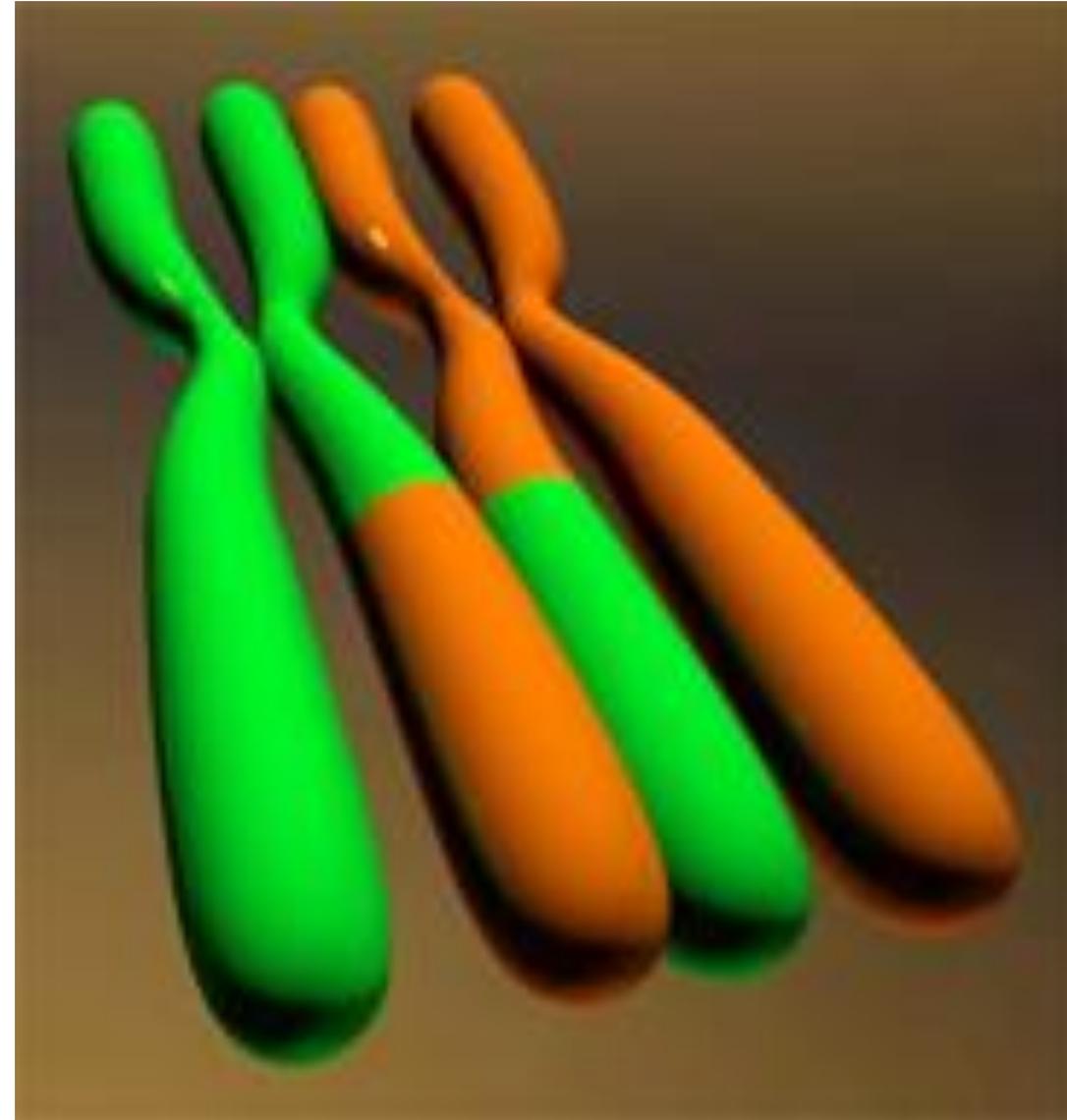
A baixa concentração interna pode dever-se à presença de **porina mutante**

## 2. RECOMBINAÇÃO GENÉTICA

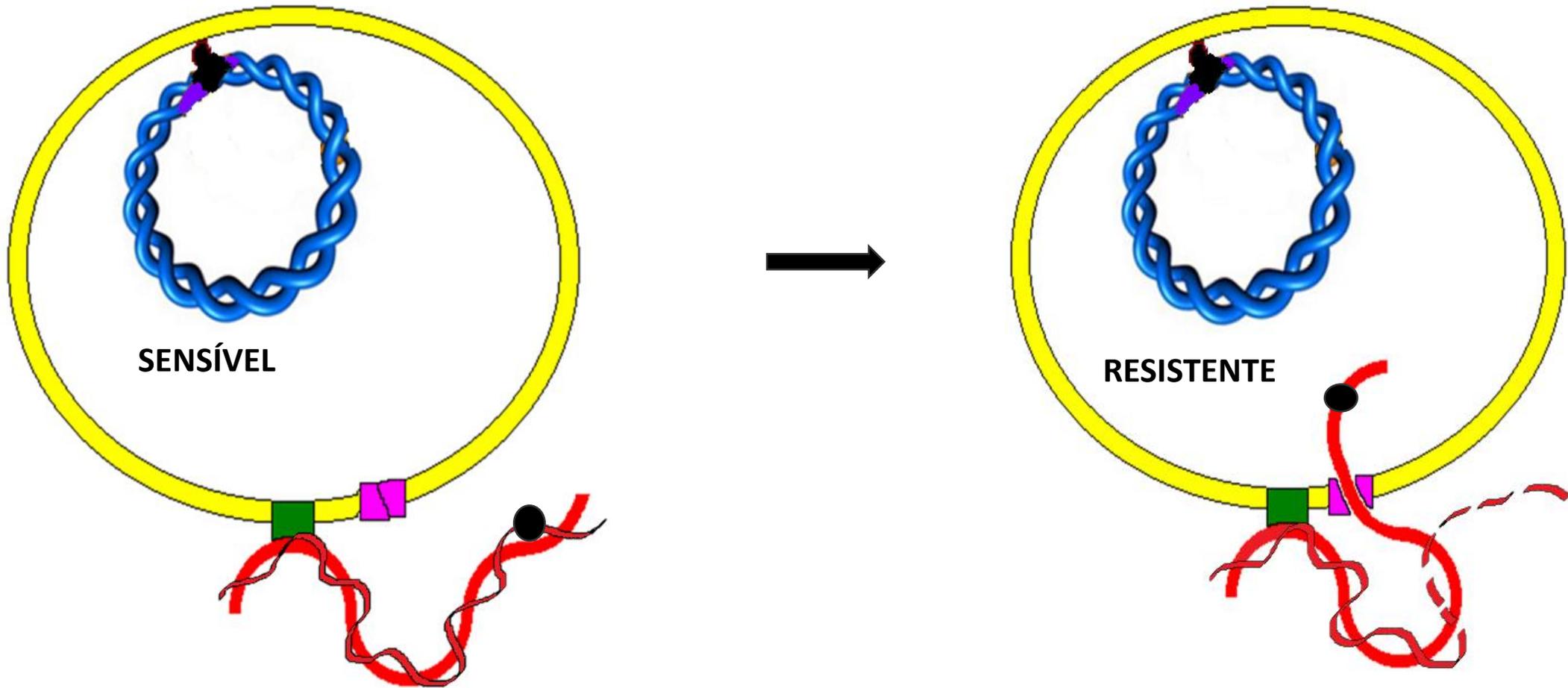
### RECOMBINAÇÃO HOMÓLOGA



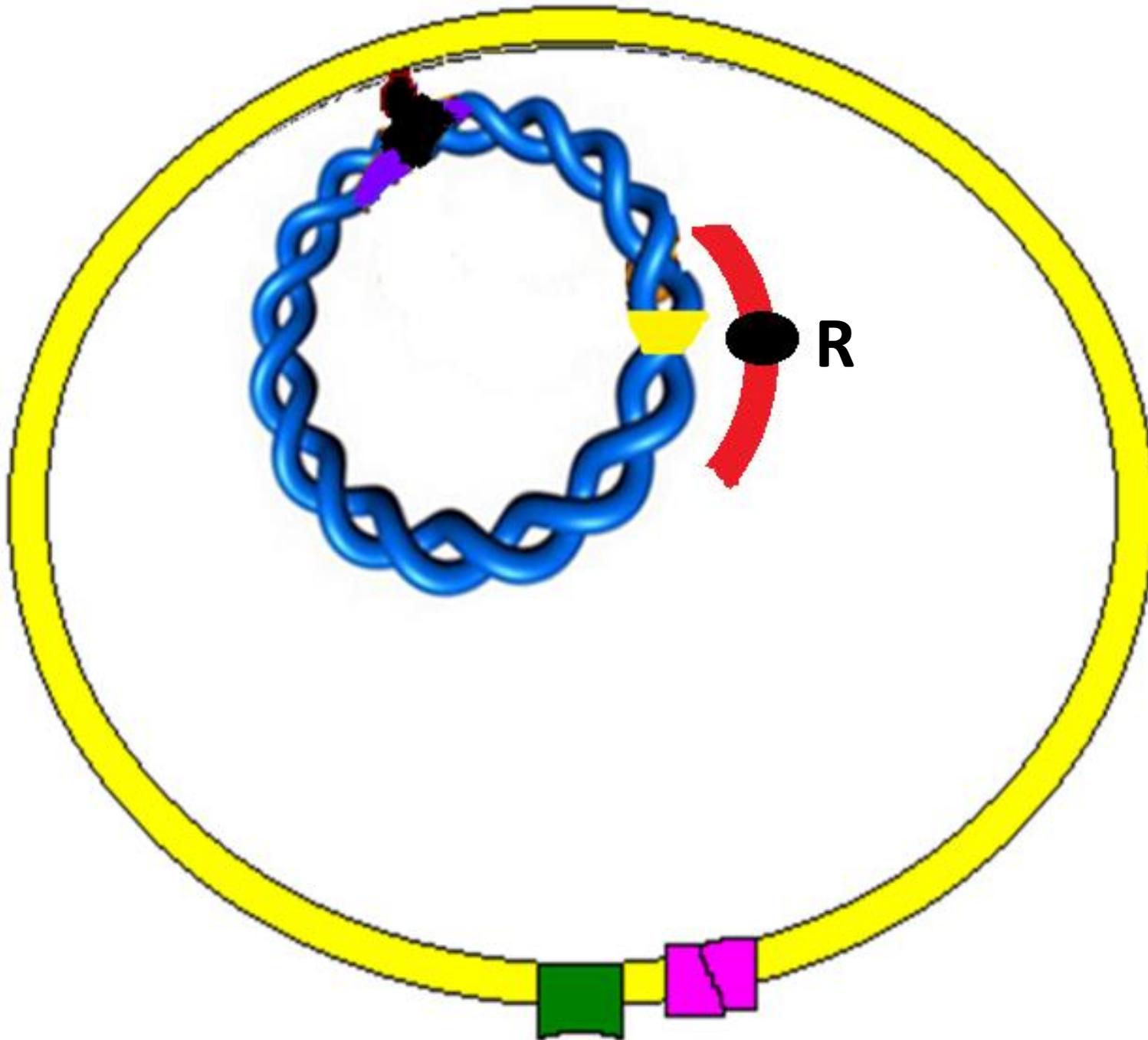
Frequentemente, um processo muito parecido com o “crossing-over”



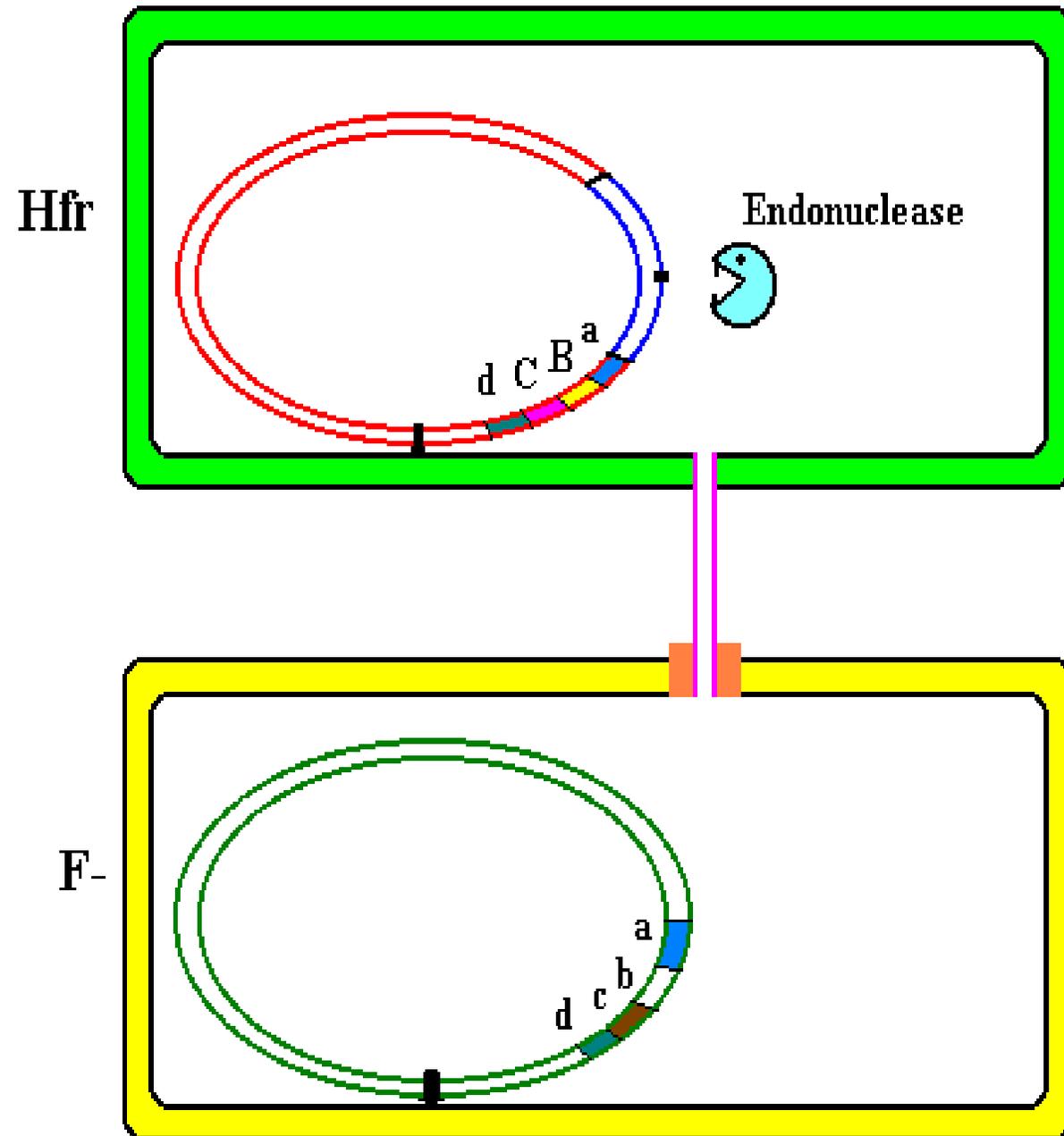
## 2. RECOMBINAÇÃO GENÉTICA – TRANSFORMAÇÃO



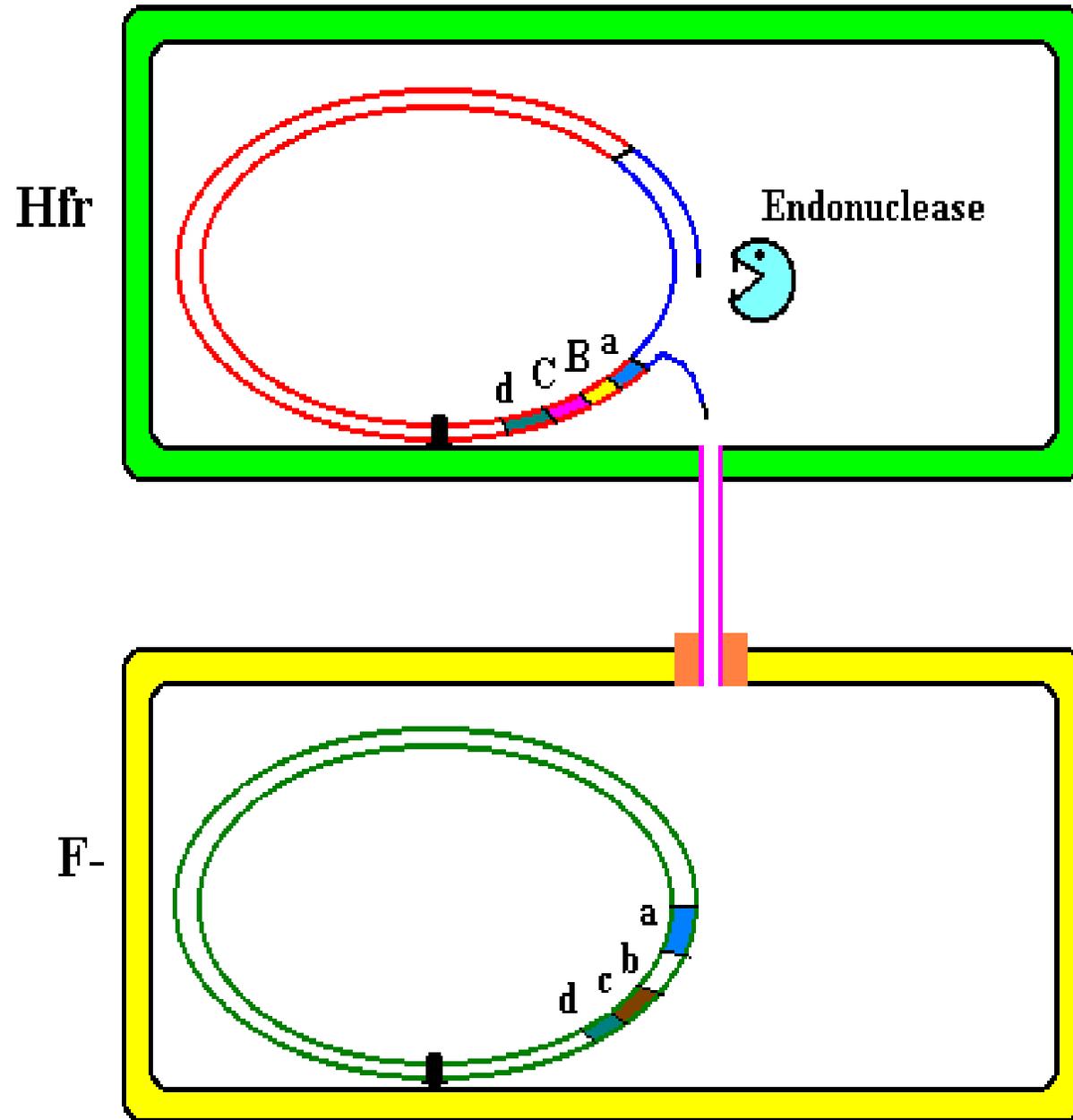
## 2. RECOMBINAÇÃO GENÉTICA TRANSFORMAÇÃO



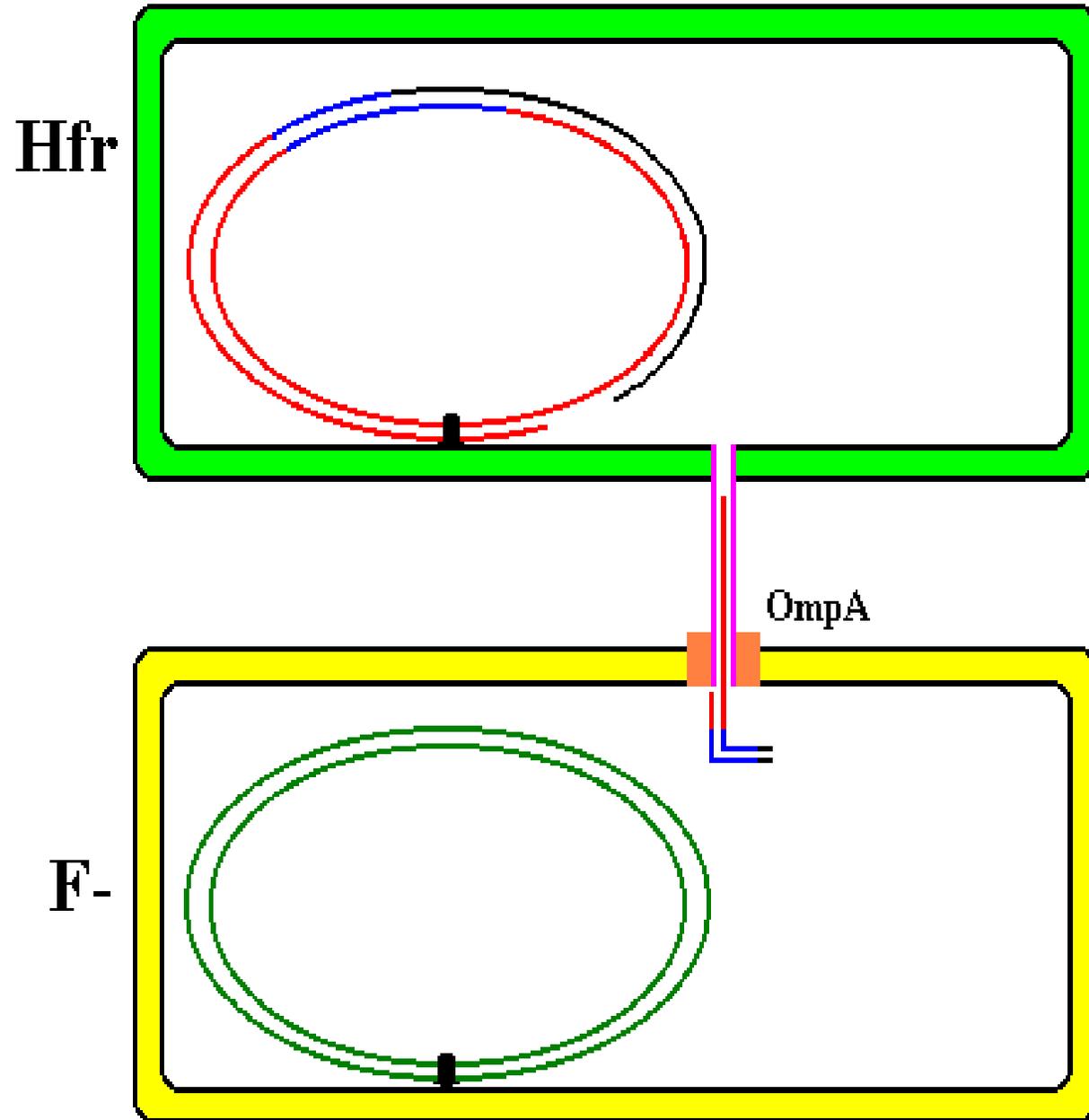
## 2. RECOMBINAÇÃO GENÉTICA CONJUGAÇÃO



## 2. RECOMBINAÇÃO GENÉTICA CONJUGAÇÃO

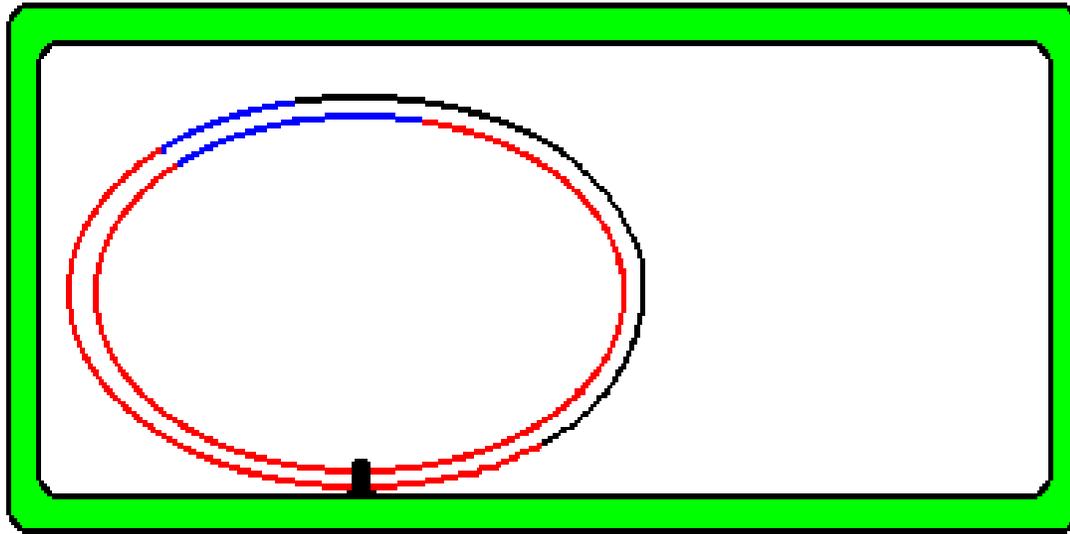


## 2. RECOMBINAÇÃO GENÉTICA CONJUGAÇÃO

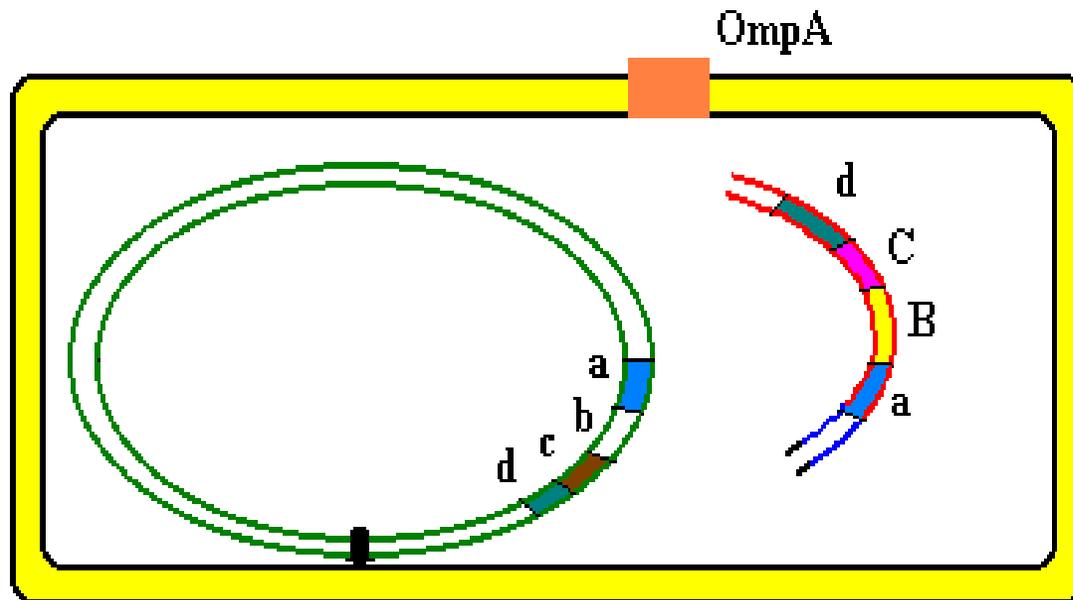


## 2. RECOMBINAÇÃO GENÉTICA CONJUGAÇÃO

Hfr

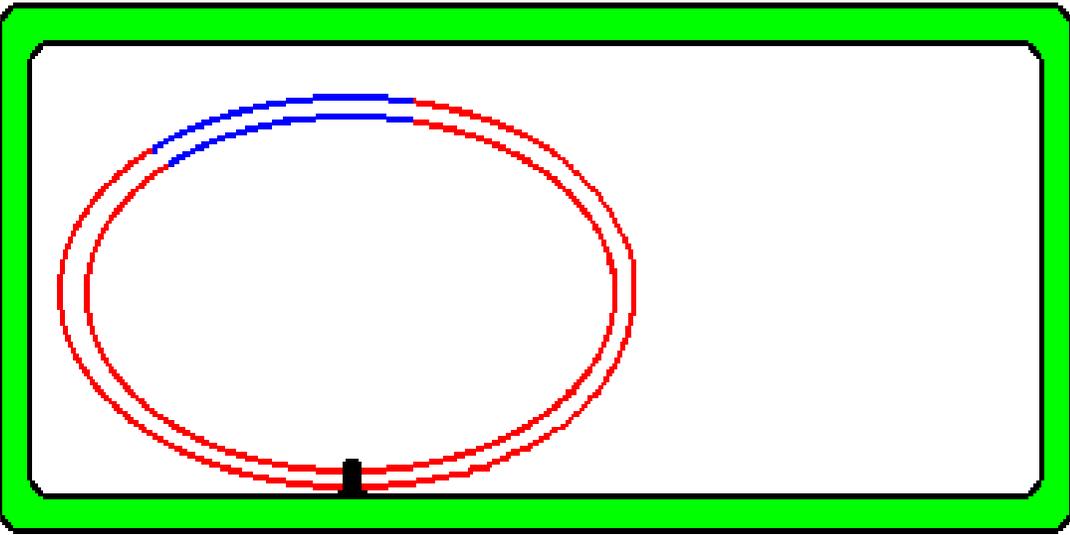


F-



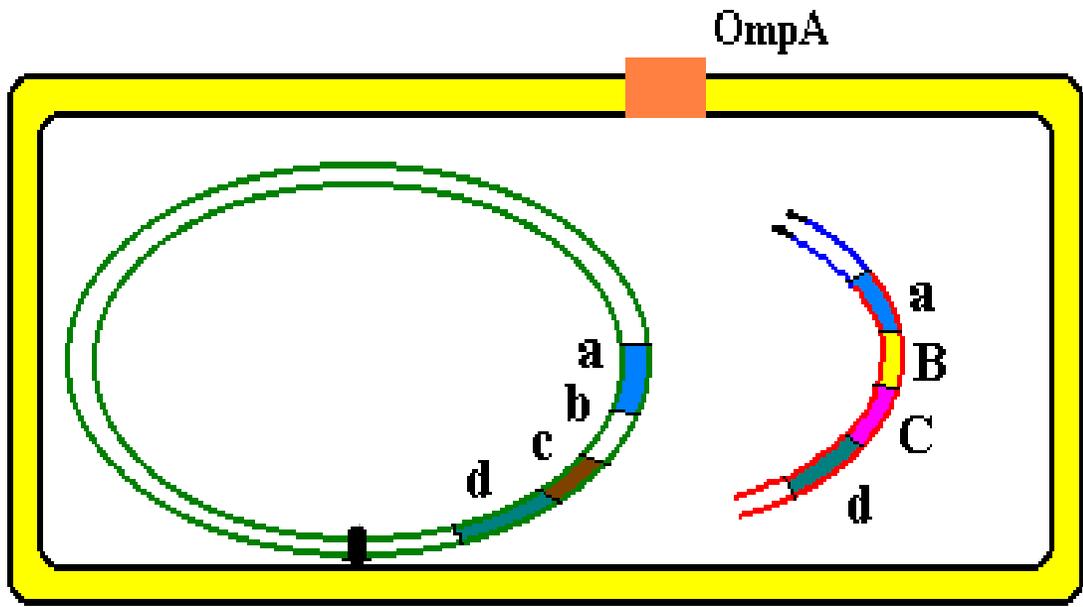
A célula aceptora  
tem genótipo  
abcd

Hfr



Esta célula  
permanece no estado  
Hfr e não apresenta  
deleção de DNA

F-

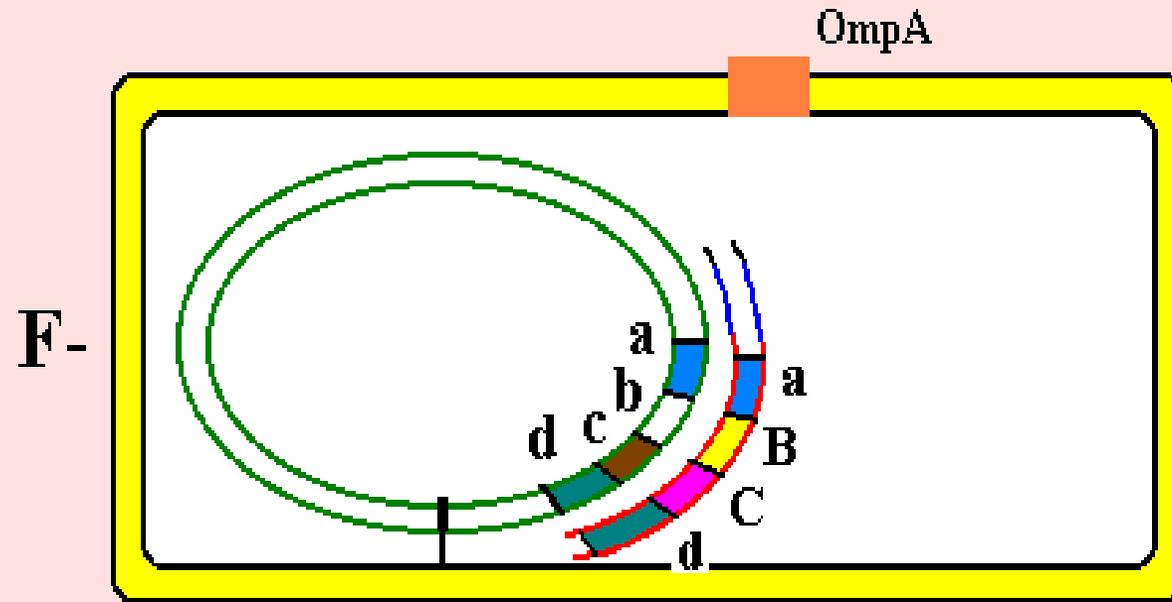


Há pareamento das  
partes homólogas e  
recombinação

CONJUGAÇÃO

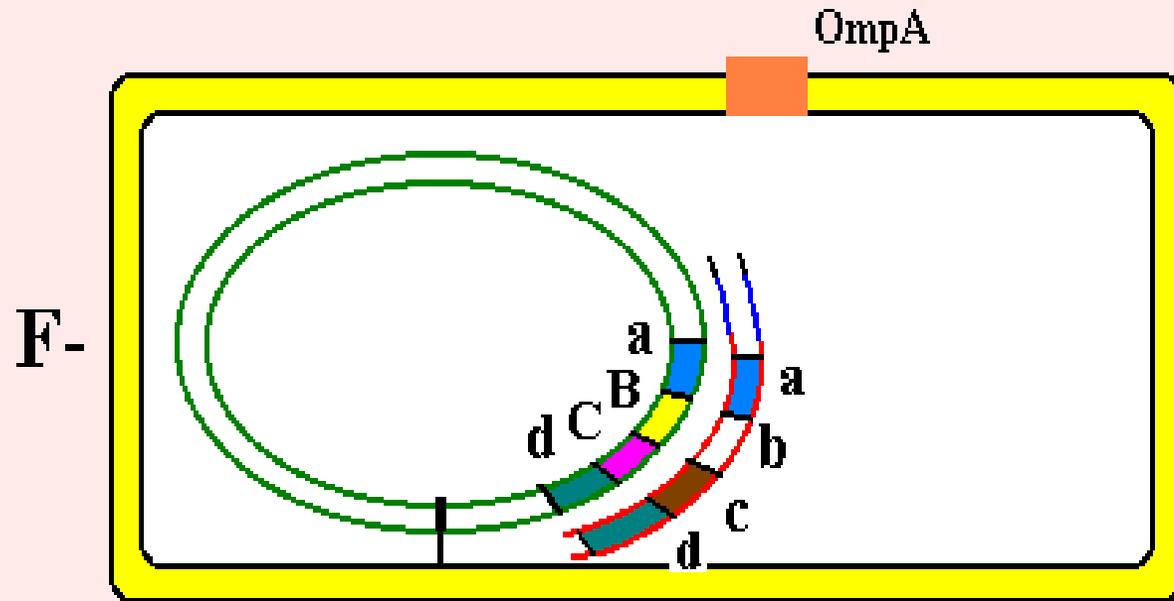
## 2. RECOMBINAÇÃO GENÉTICA CONJUGAÇÃO

Os segmentos homólogos estão pareados



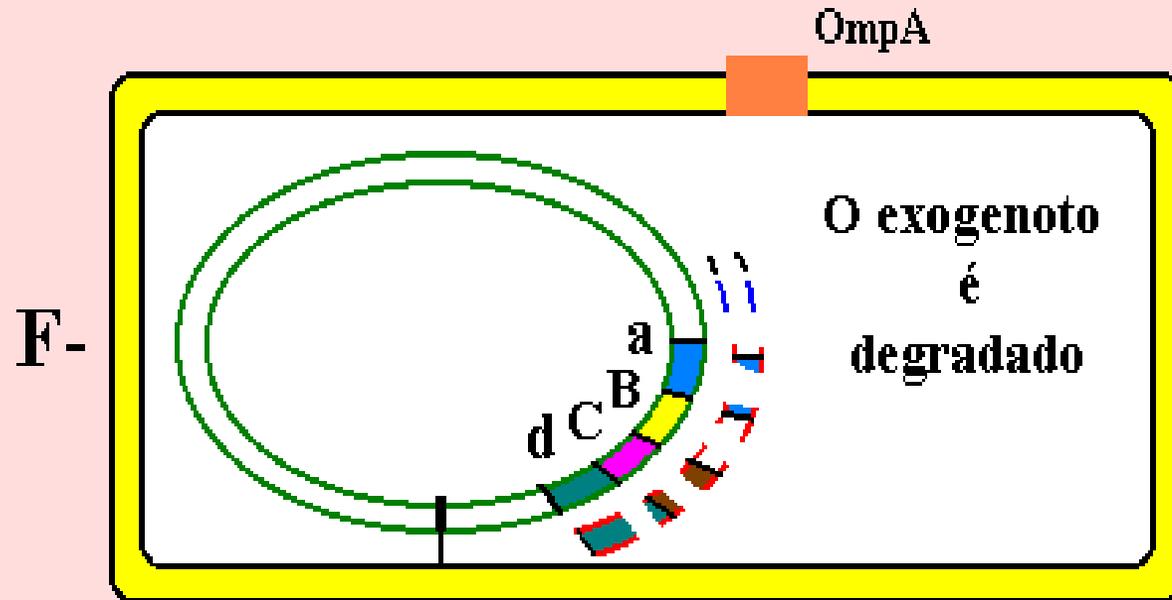
## 2. RECOMBINAÇÃO GENÉTICA CONJUGAÇÃO

Recombinação já realizada



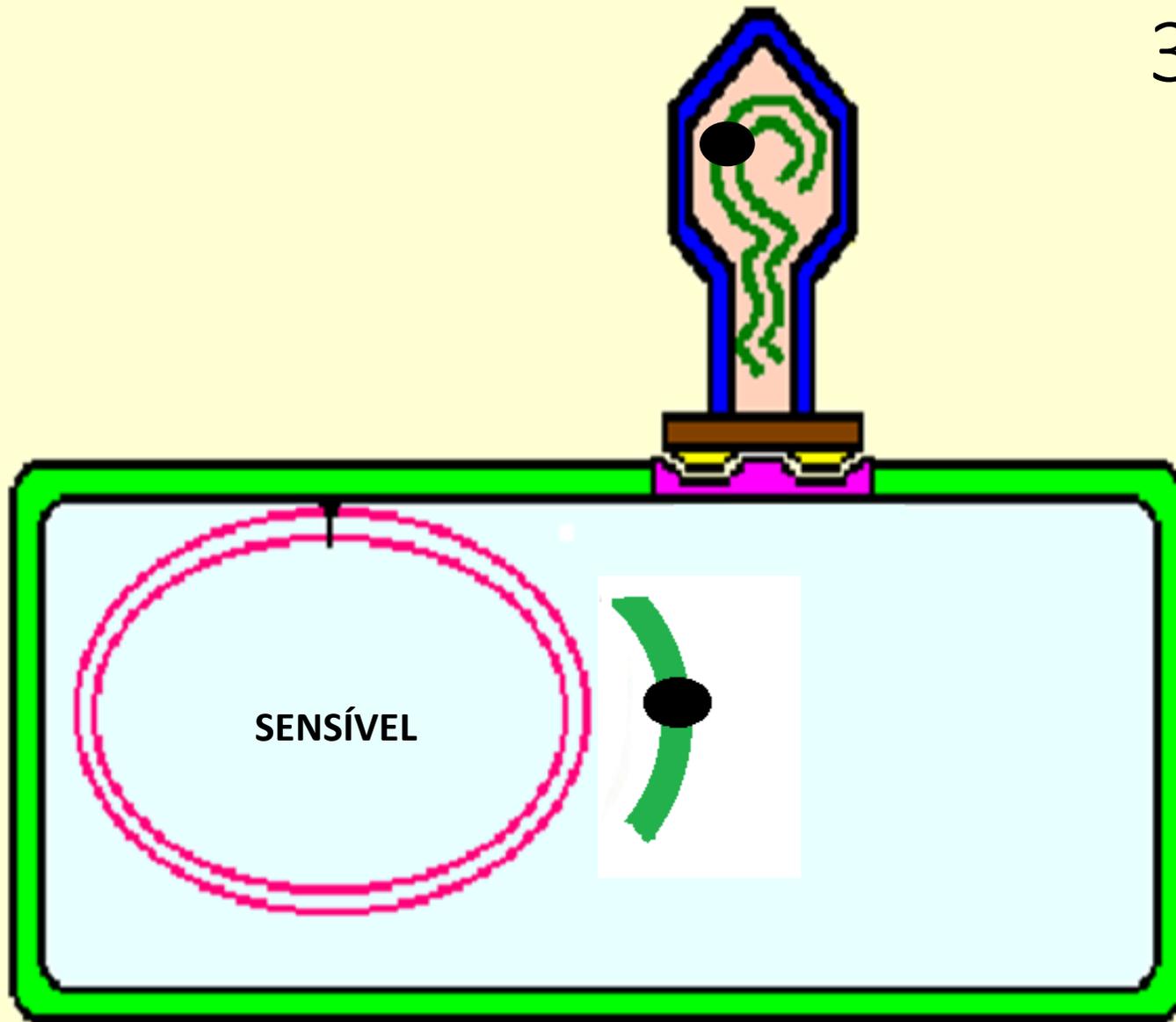
## 2. RECOMBINAÇÃO GENÉTICA CONJUGAÇÃO

**A célula aceptora é recombinante**



**A célula aceptora fica com  
genótipo aBCd**

### 3. RECOMBINAÇÃO GENÉTICA TRANSDUÇÃO



# MECANISMO DE AÇÃO DOS ANTIMICROBIANOS

- **NAS BACTÉRIAS**

- 1) Bloqueio da síntese do glicopeptídeo (mureína)

- Ex.: Betalactâmicos e Glicopeptídicos

- 2) Interferência na fisiologia da membrana celular

- Ex.: Polimixinas e colicinas

- 3) Bloqueio da replicação do DNA

- Ex.: Quinolonas

- 4) Bloqueio da síntese do RNA (transcrição)

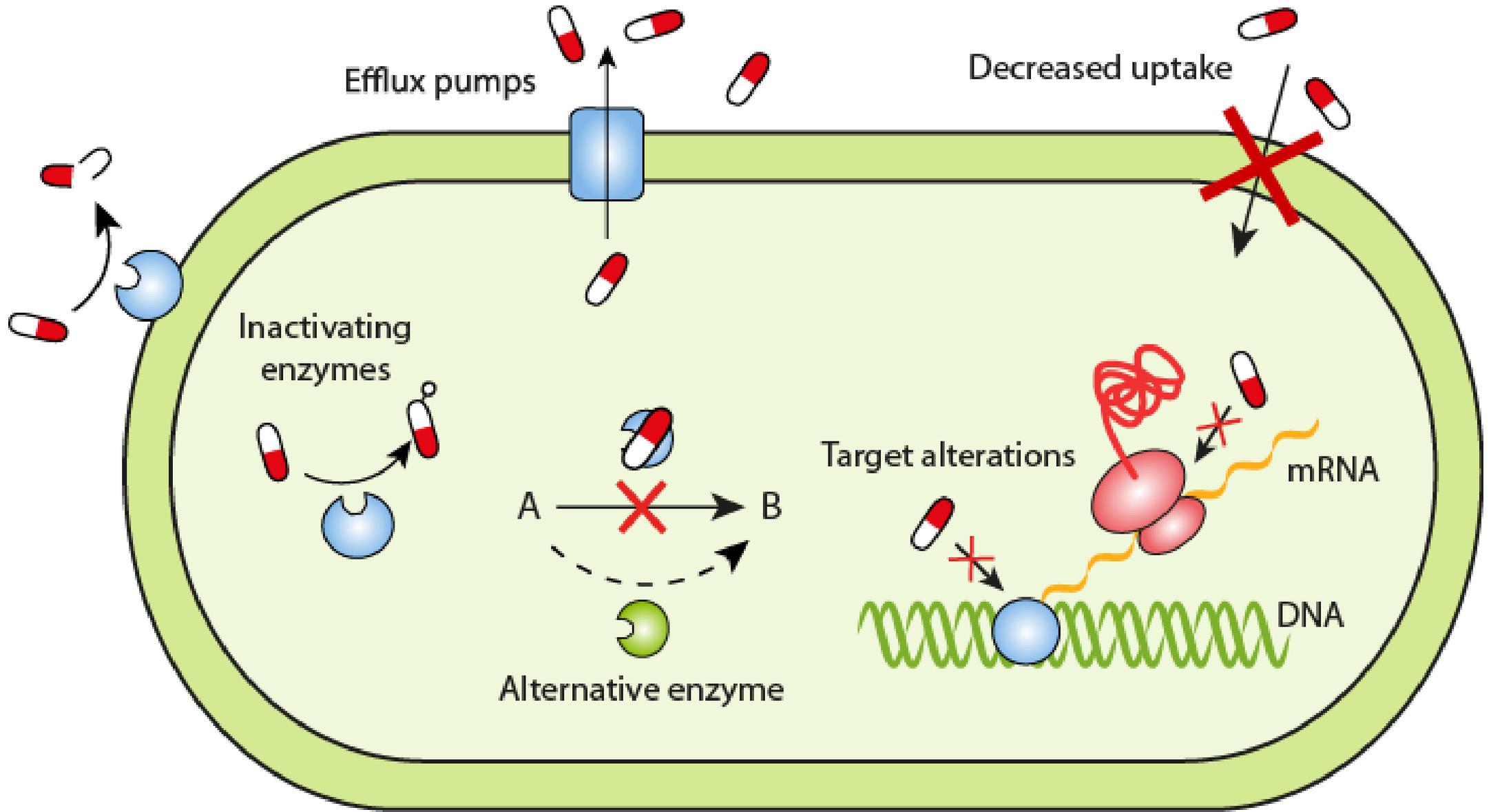
- Ex.: Rifampicina

- 5) Bloqueio da síntese proteica (tradução)

- Ex.: Aminoglicosídeos, macrolídeos, tetraciclinas, lincosamidas

**MECANISMOS FENOTÍPICOS DE  
RESISTÊNCIA AOS  
ANTIBIÓTICOS BETALACTÂMICOS  
& GLICOPEPTÍDICOS**

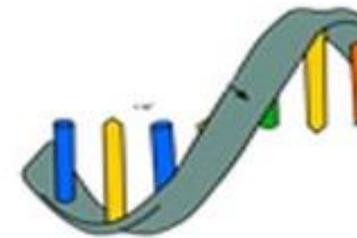
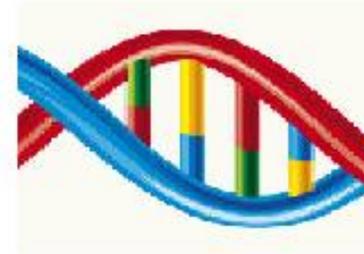
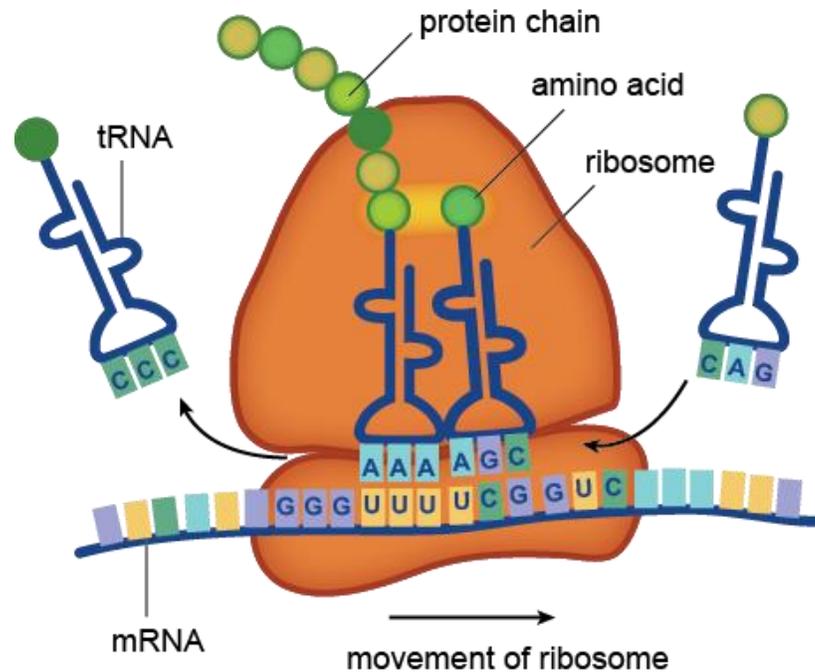
# MECANISMO FENOTÍPICOS DE RESISTÊNCIA



# ALVOS CELULARES EM BACTÉRIAS

1

→ SÍNTESE DO GLICOPEPTÍDIO

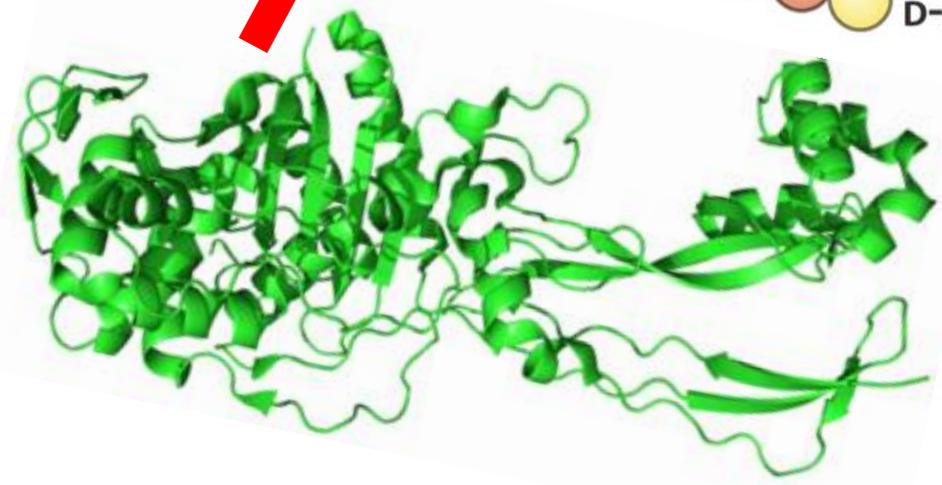
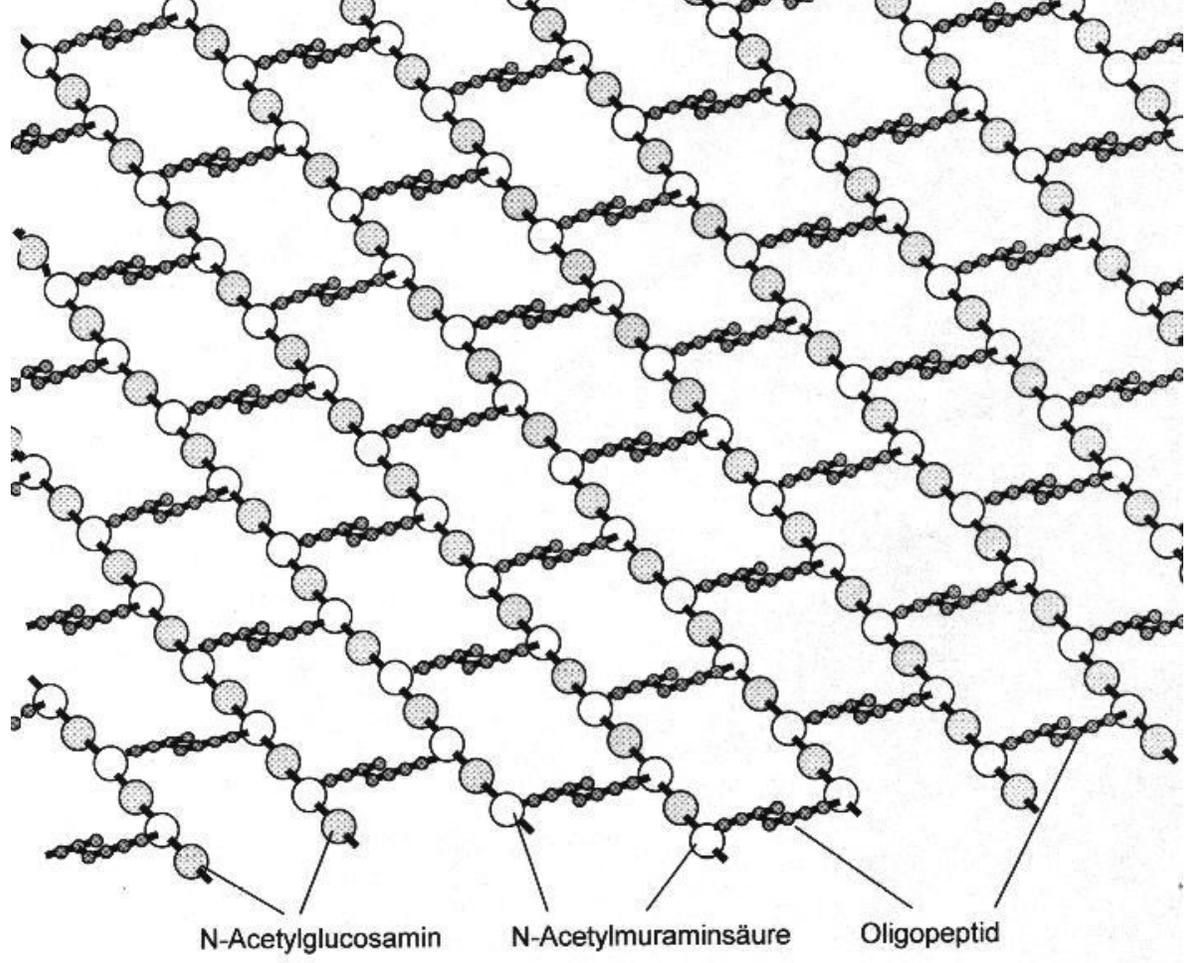
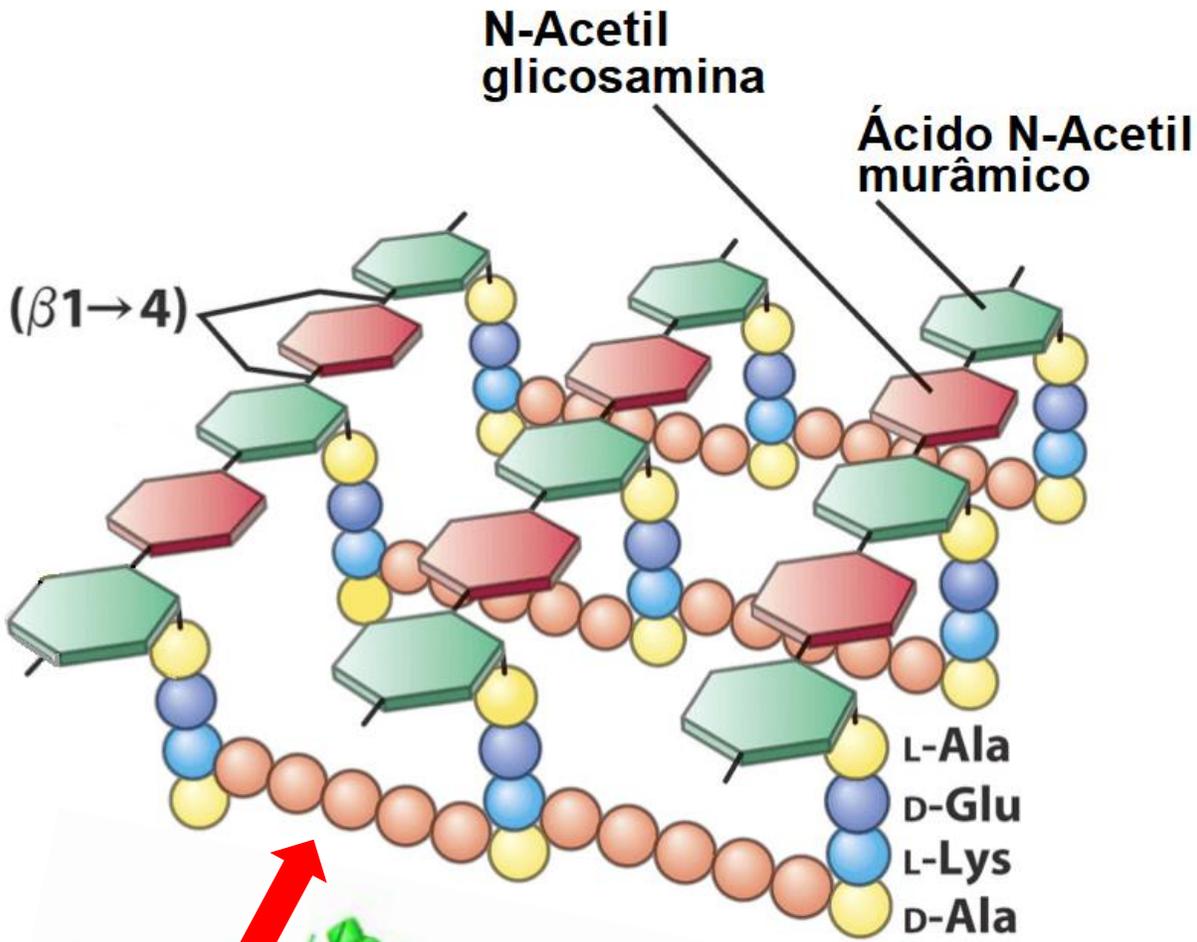


## BETALACTÂMICOS

- PENICILINAS
- CEFALOSPORINAS
- CEFAMICINAS
- CARBAPENÊMICOS
- MONOBACTÂMICOS

## GLICOPEPTÍDICOS

- VANCOMICINA
- TEICOPLANINA
- TELAVANCINA
- RAMOPLANINA
- DECAPLANINA

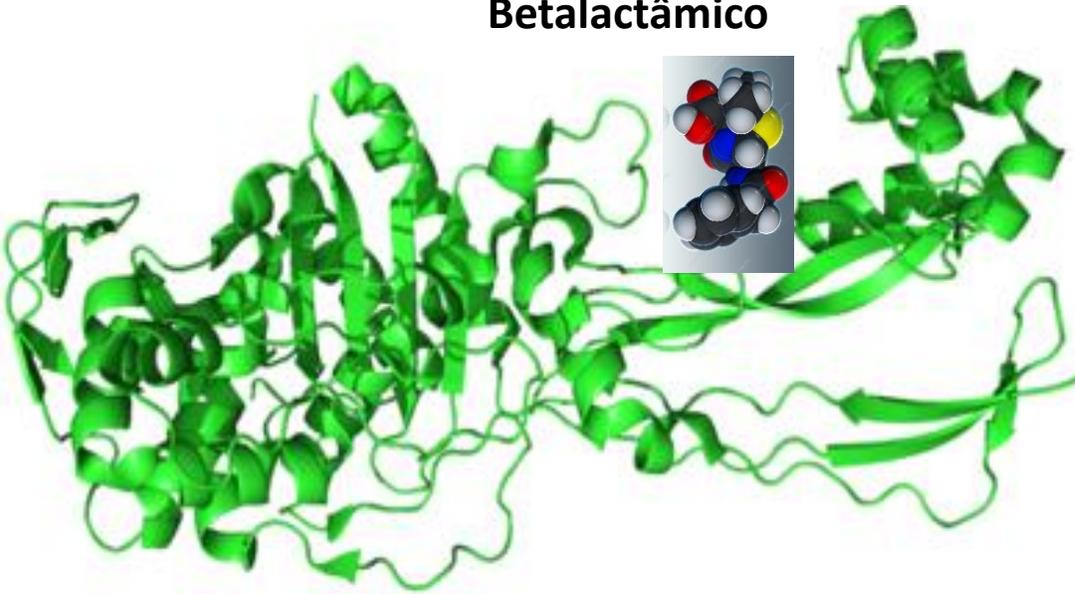


**TRANSPEPTIDASE**

**Cada espécie de bactéria produz dois ou mais tipos de Transpeptidases. Como estas enzimas ligam-se às penicilinas, receberam o nome de Proteínas Ligadoras de Penicilinas (PBSs, em inglês)**

# ESTRUTURA DO GLICOPEPTÍDIO

Betalactâmico

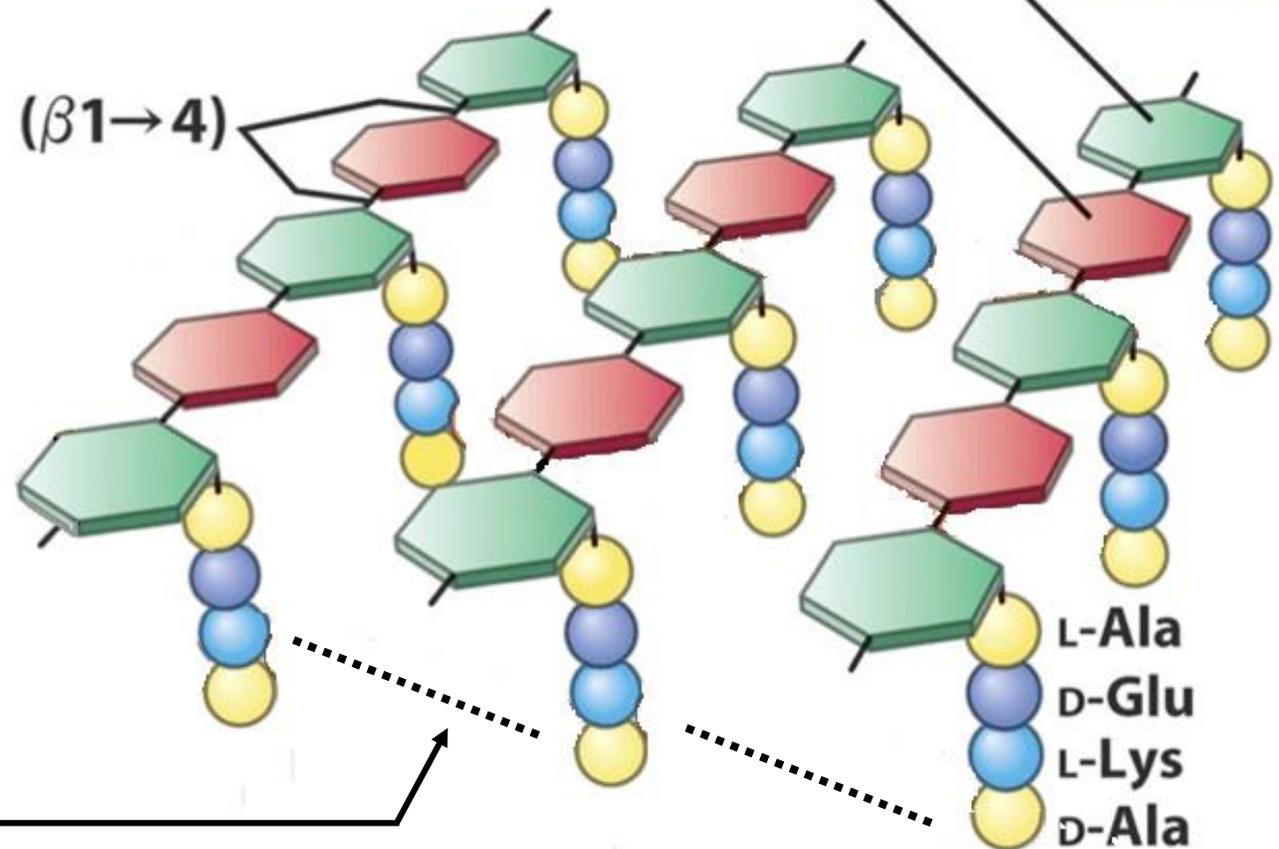


ENZIMA INATIVA = AUSÊNCIA  
DAS LIGAÇÕES CRUZADAS

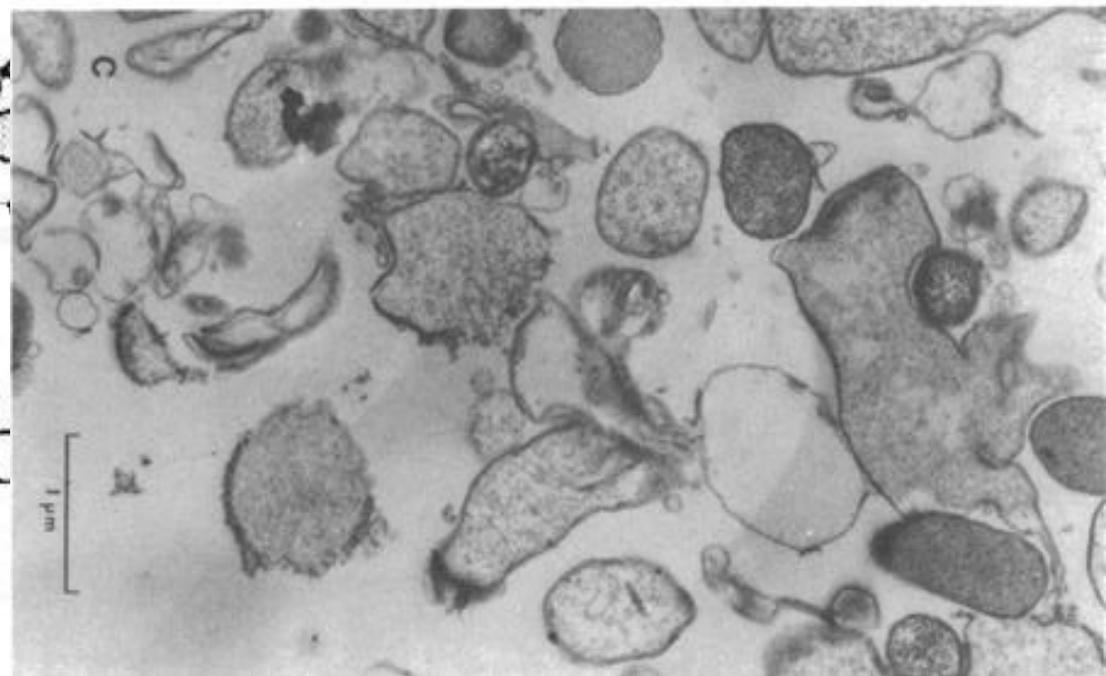
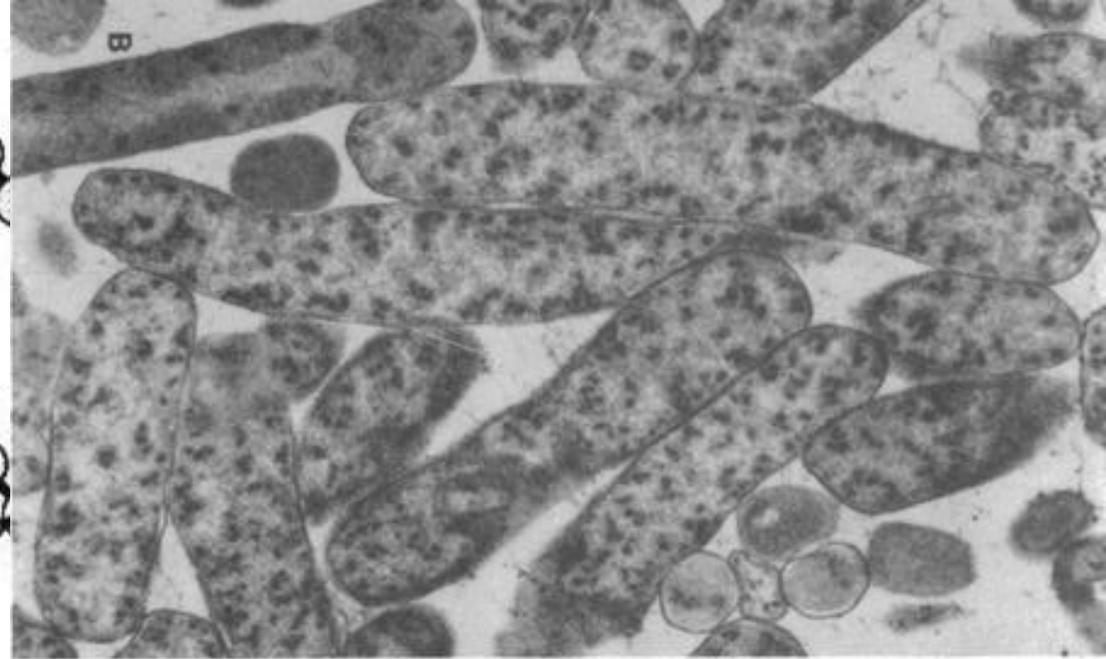
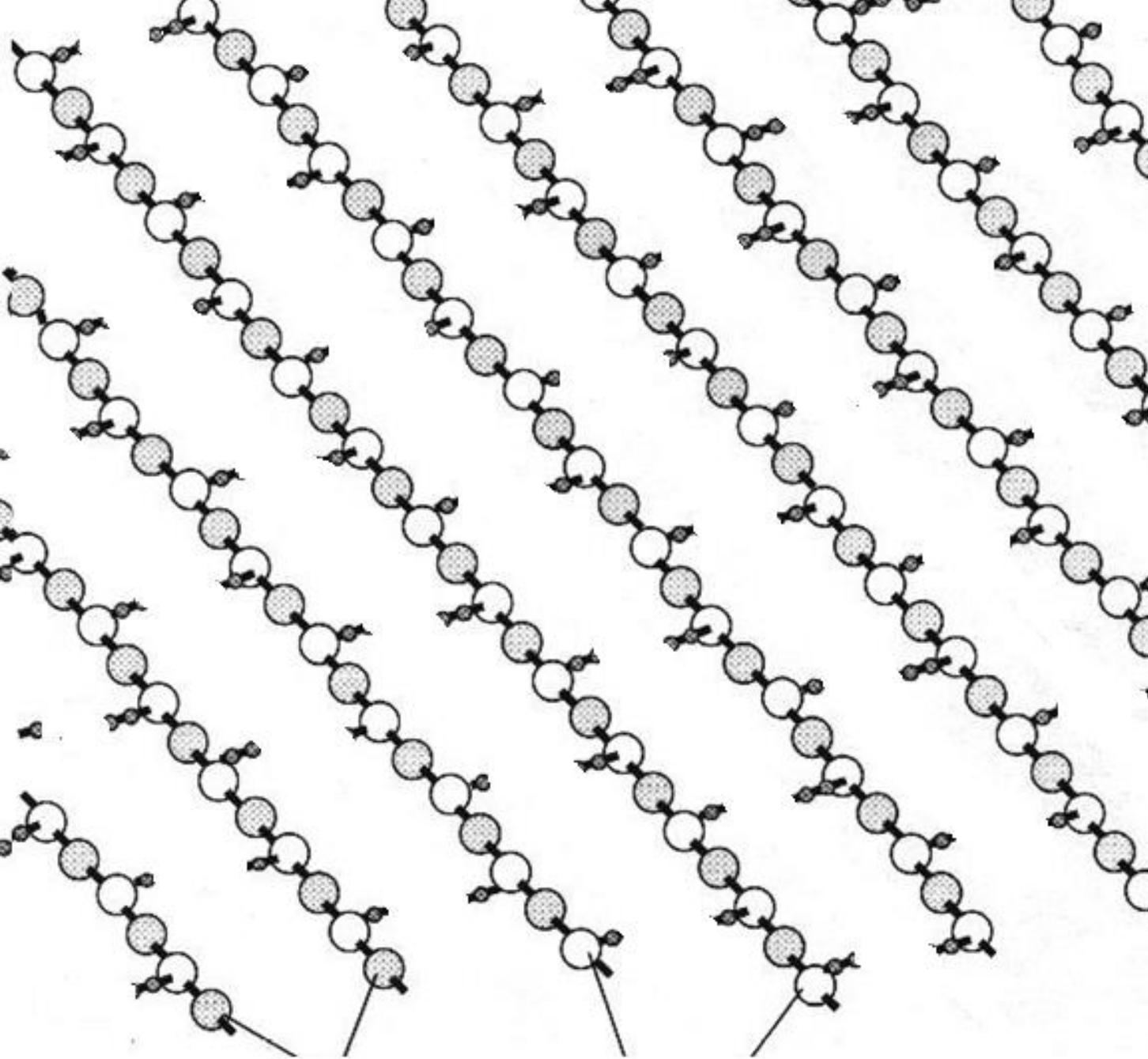
N-Acetil  
glicosamina

Ácido N-Acetil  
murâmico

( $\beta 1 \rightarrow 4$ )

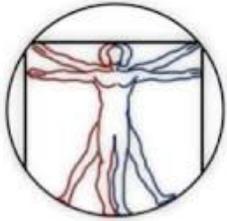


L-Ala  
D-Glu  
L-Lys  
D-Ala



**Efeito do antibiótico: pode ser a lise das células**

# RESISTÊNCIA AOS BETALACTÂMICOS



## Major Mechanisms of $\beta$ -Lactam Resistance

For example, deficient outer membrane porin ("Omp") in *Klebsiella* spp.

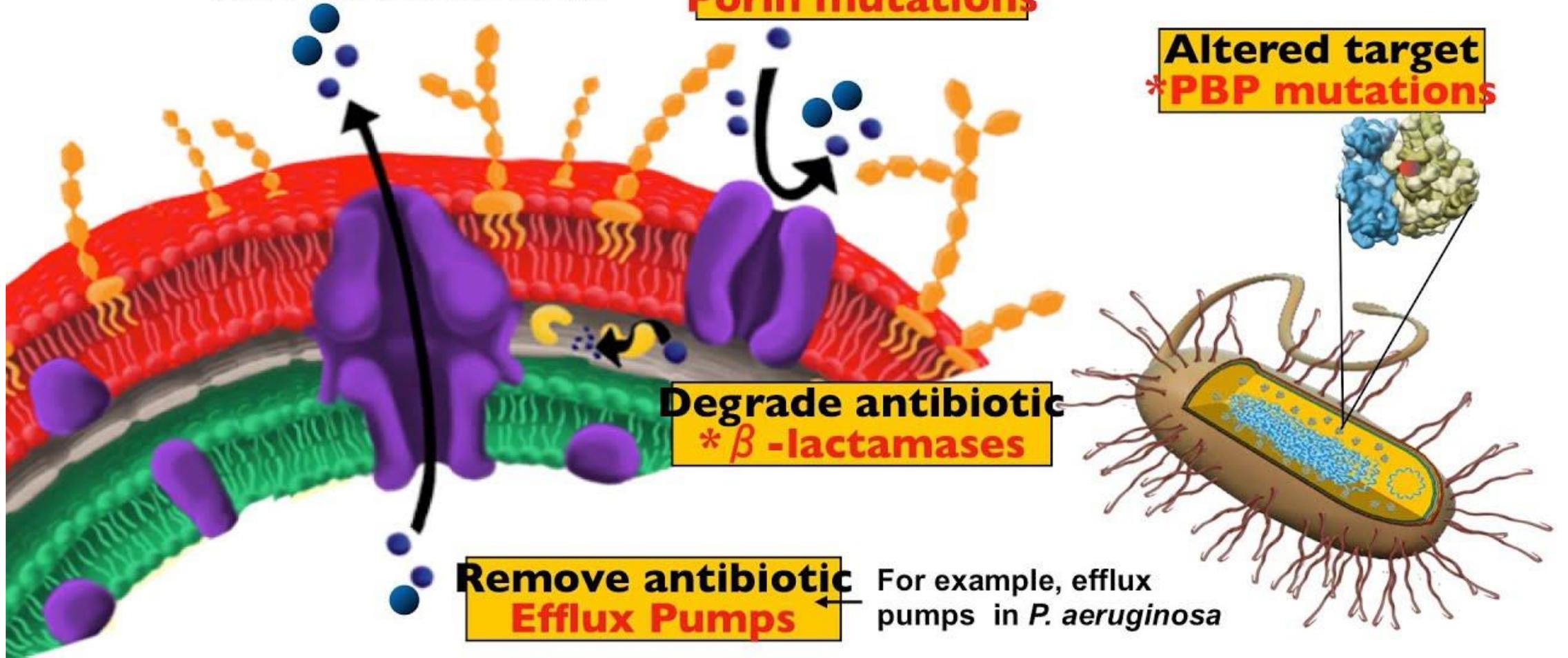
**Decrease Entry**  
**Porin mutations**

**Altered target**  
**\*PBP mutations**

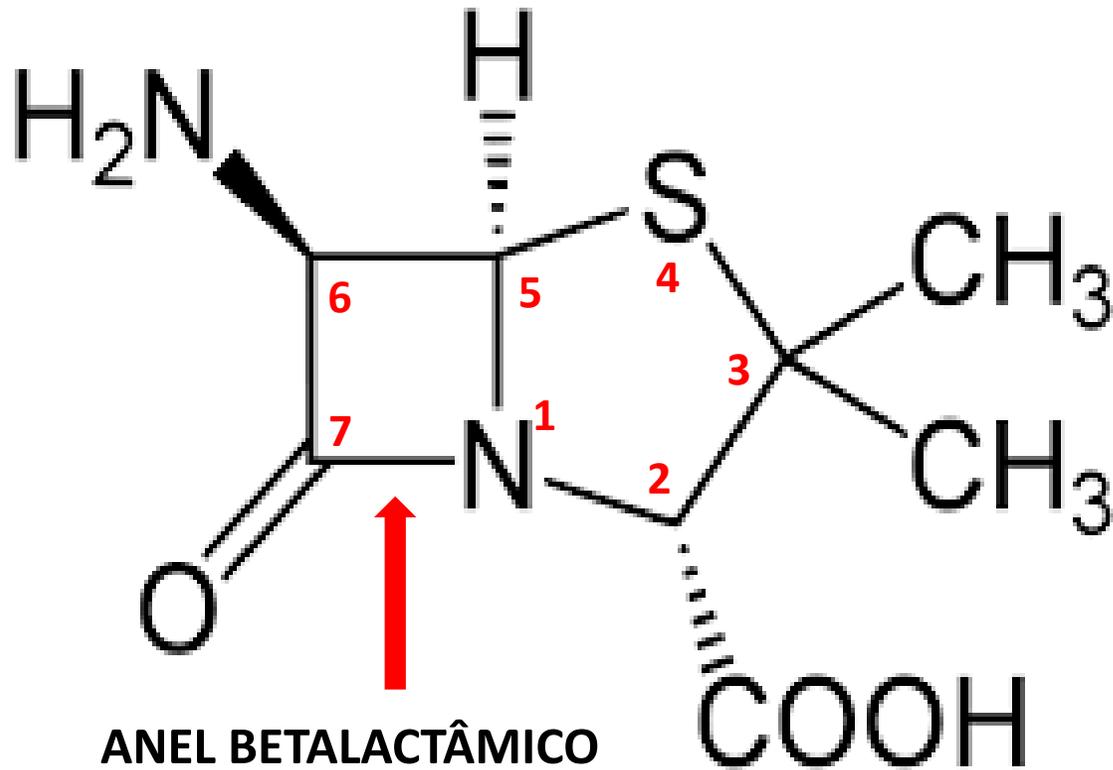
**Degrade antibiotic**  
**\* $\beta$ -lactamases**

**Remove antibiotic**  
**Efflux Pumps**

For example, efflux pumps in *P. aeruginosa*



# COMO AGE UMA BETACTAMASE



E de onde vem essa betalactamase?

BETA



Designed by pngtree

# MECANISMOS GENÉTICOS DE RESISTÊNCIA

- Como aparecem os genes responsáveis pela resistência?

1. Por mutação

2. Por recombinação genética, decorrente de

a) Transformação

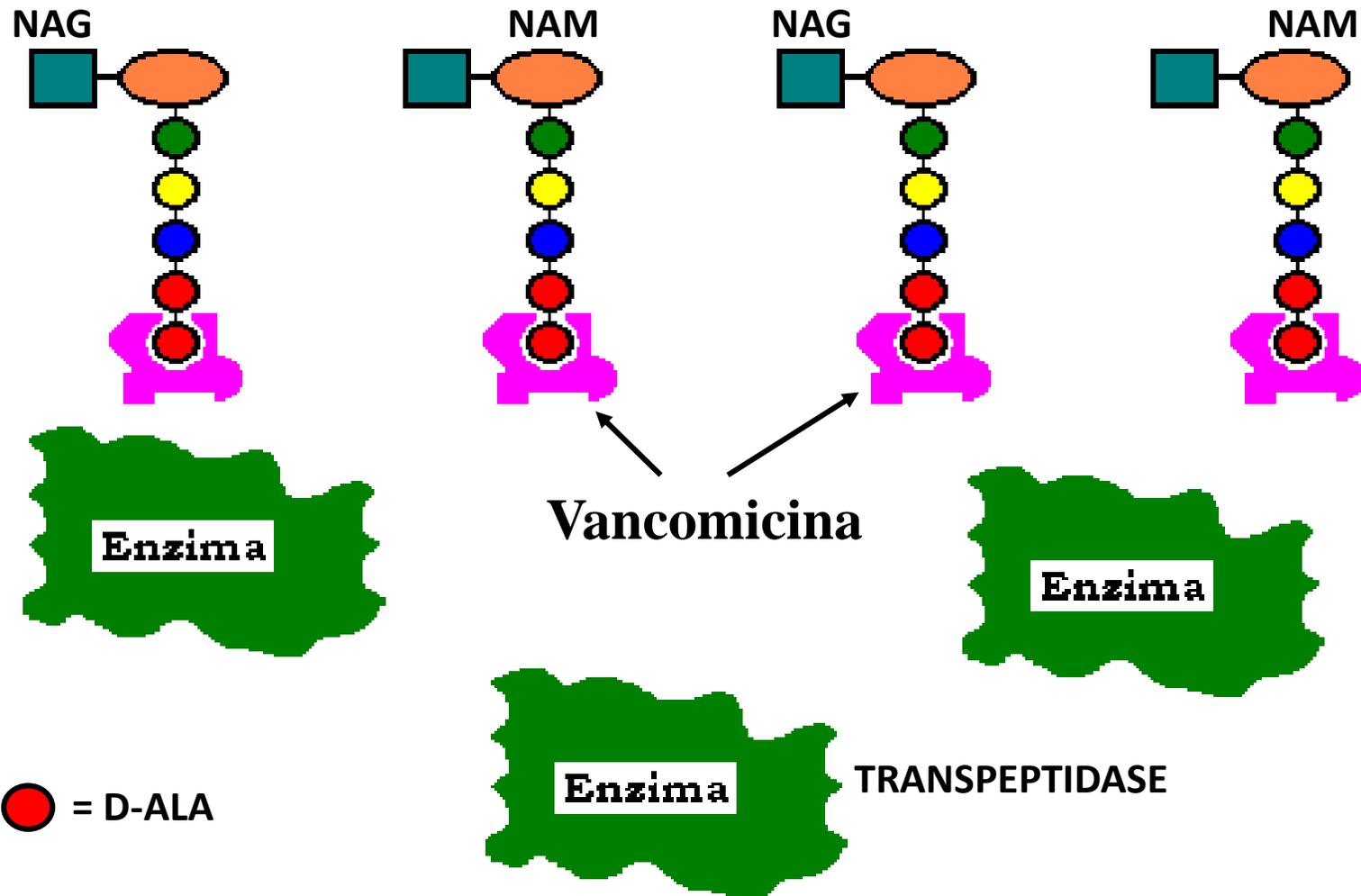
b) Conjugação

c) Transdução

Presença de transposons

3. Por aquisição de plasmídios

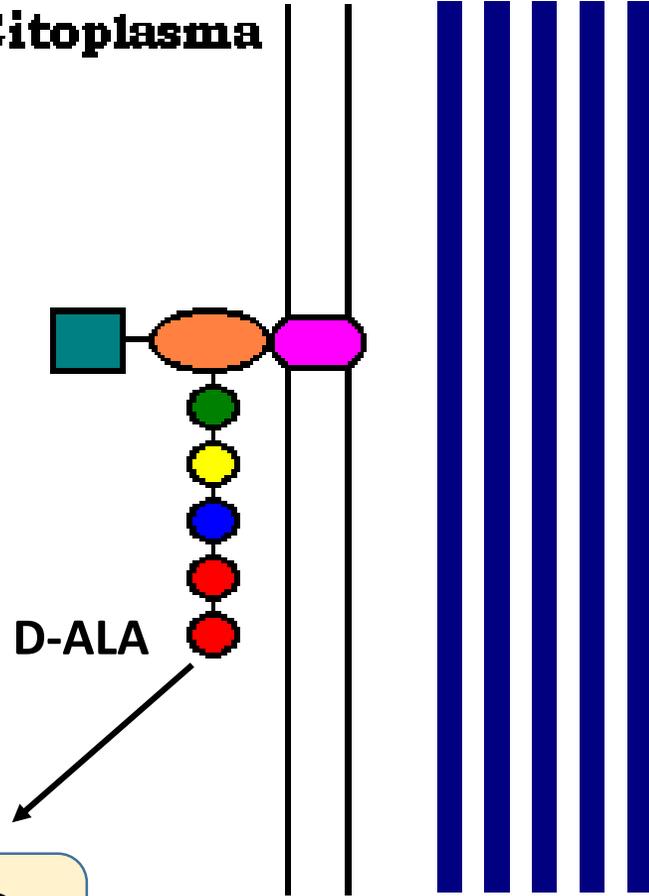
# MECANISMO DE AÇÃO DOS GLICOPEPTÍDICOS



Os antibióticos glicopeptídicos ligam-se aos resíduos terminais de D-ALA do precursor dissacarídeo pentapeptídeo. A transpeptidase não pode atuar e não se formam as ligações cruzadas

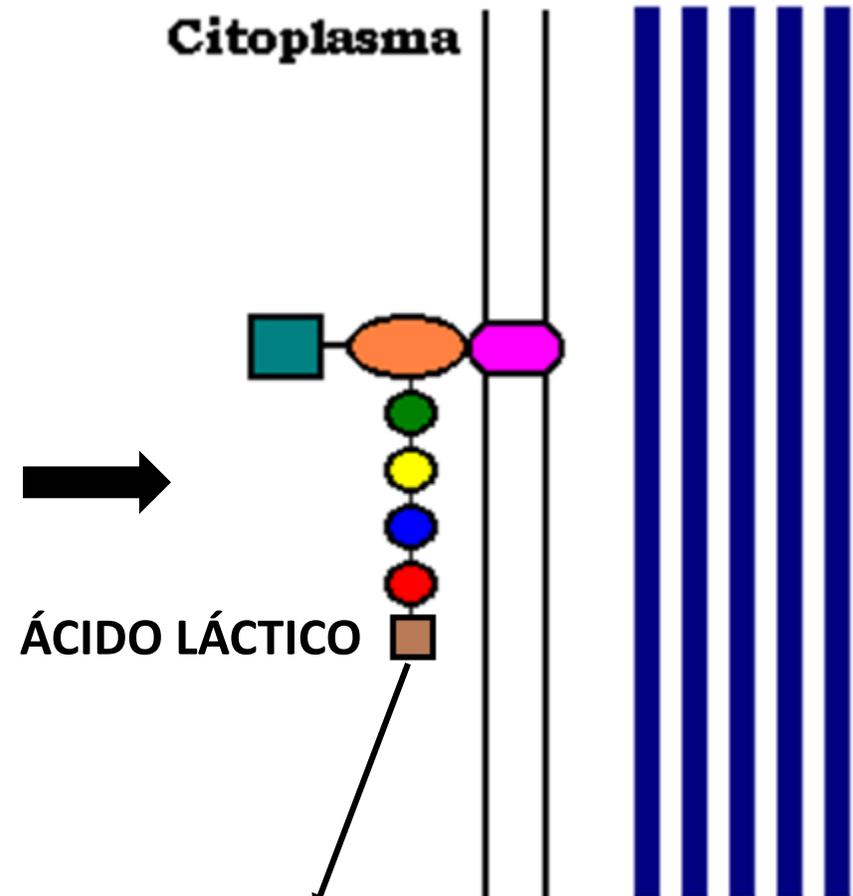
# RESISTÊNCIA AOS GLICOPEPTÍDICOS

Citoplasma



Permite a ligação do  
Glicopeptídico

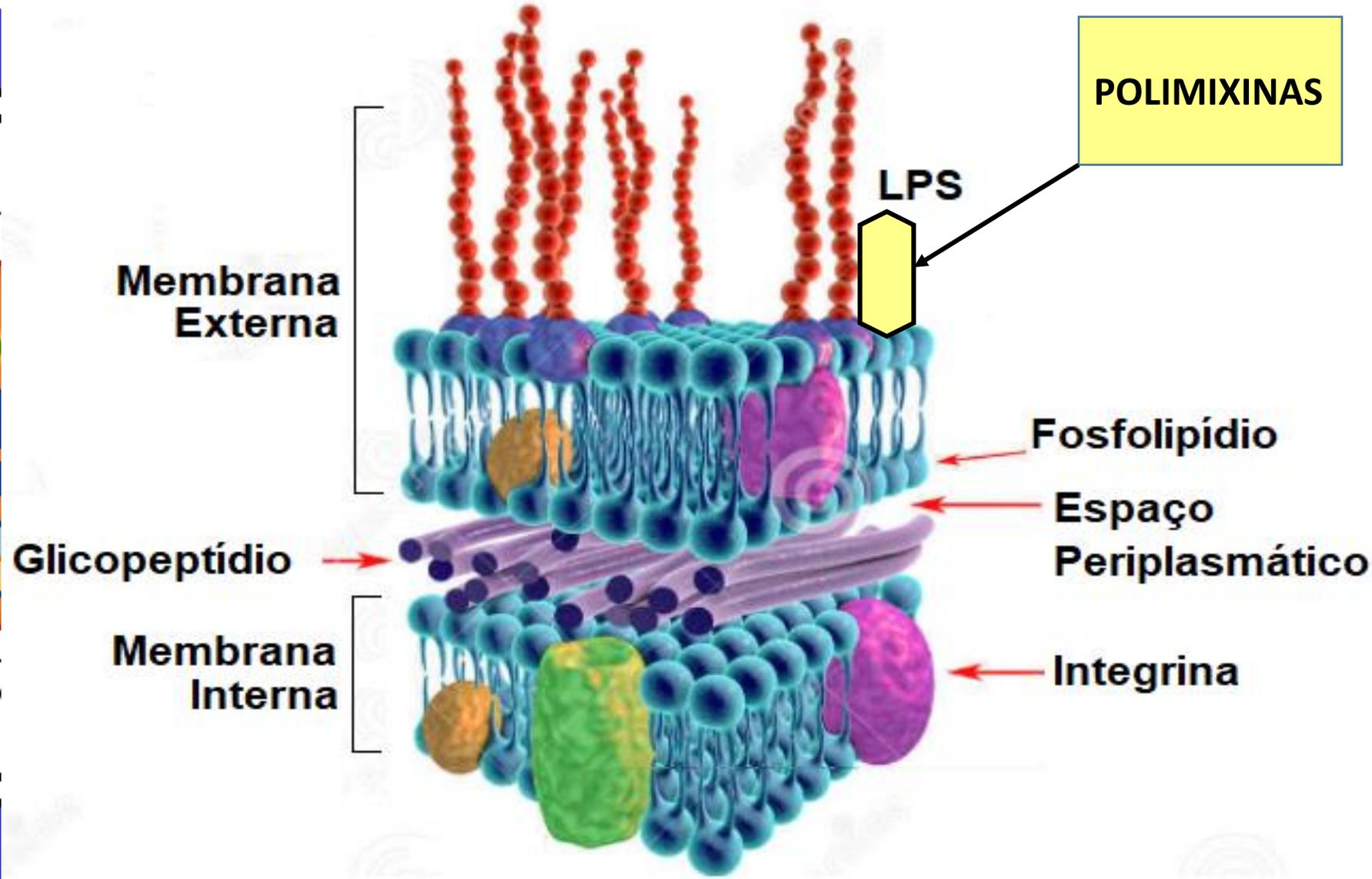
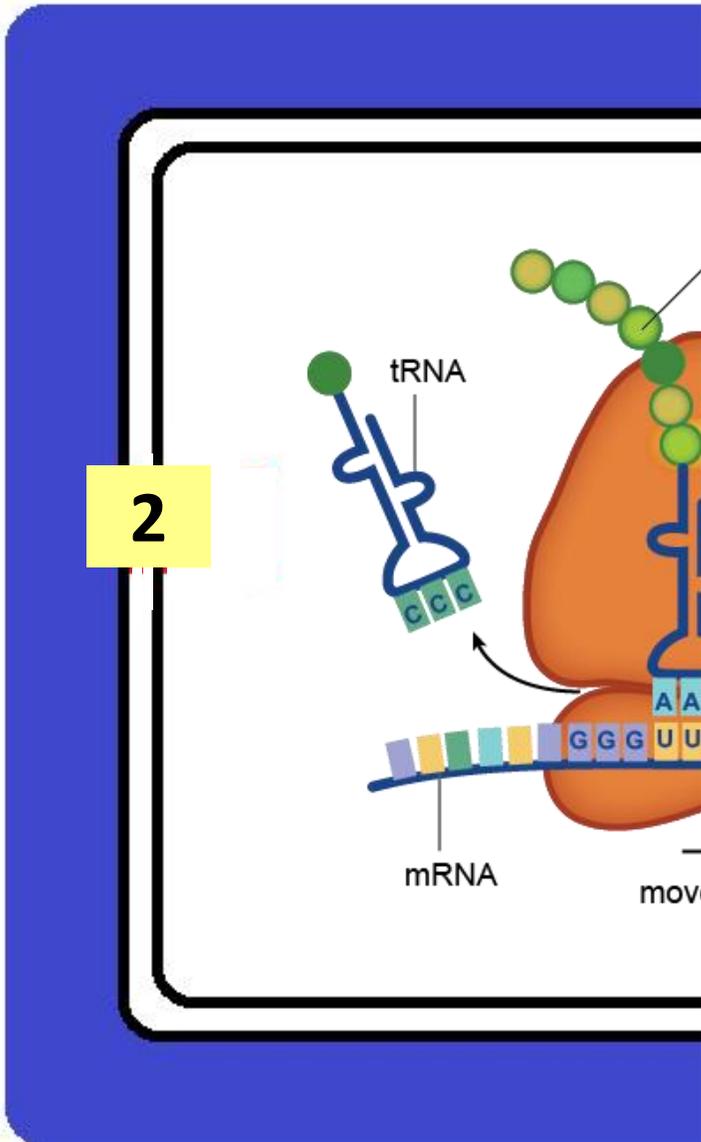
Citoplasma



ÁCIDO LÁCTICO

NÃO Permite a  
ligação do  
Glicopeptídico

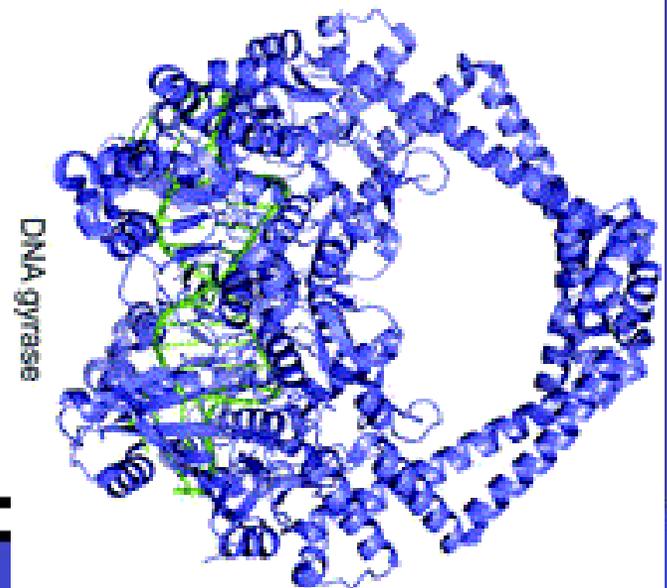
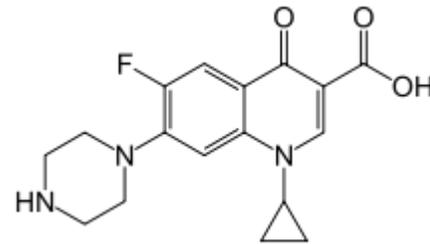
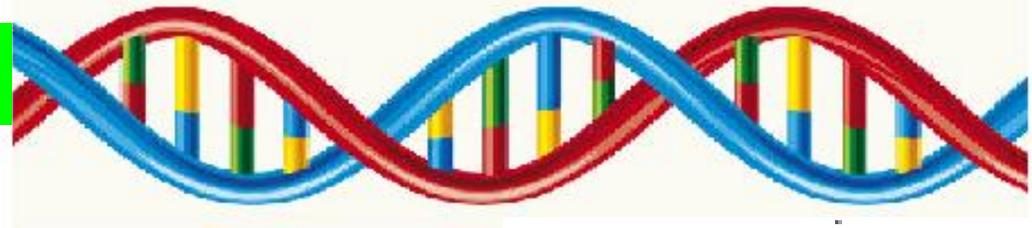
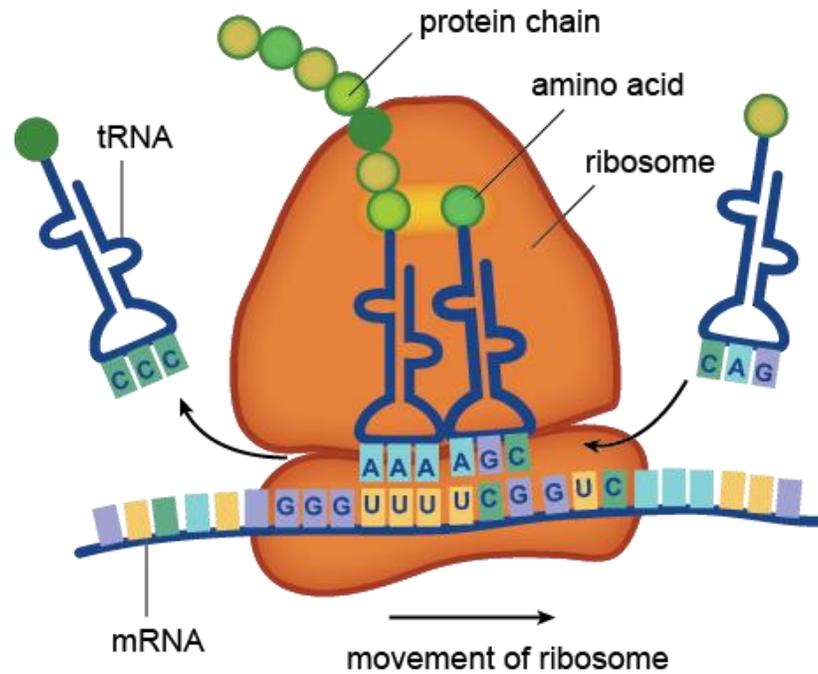
# ALVOS CELULARES EM BACTÉRIAS



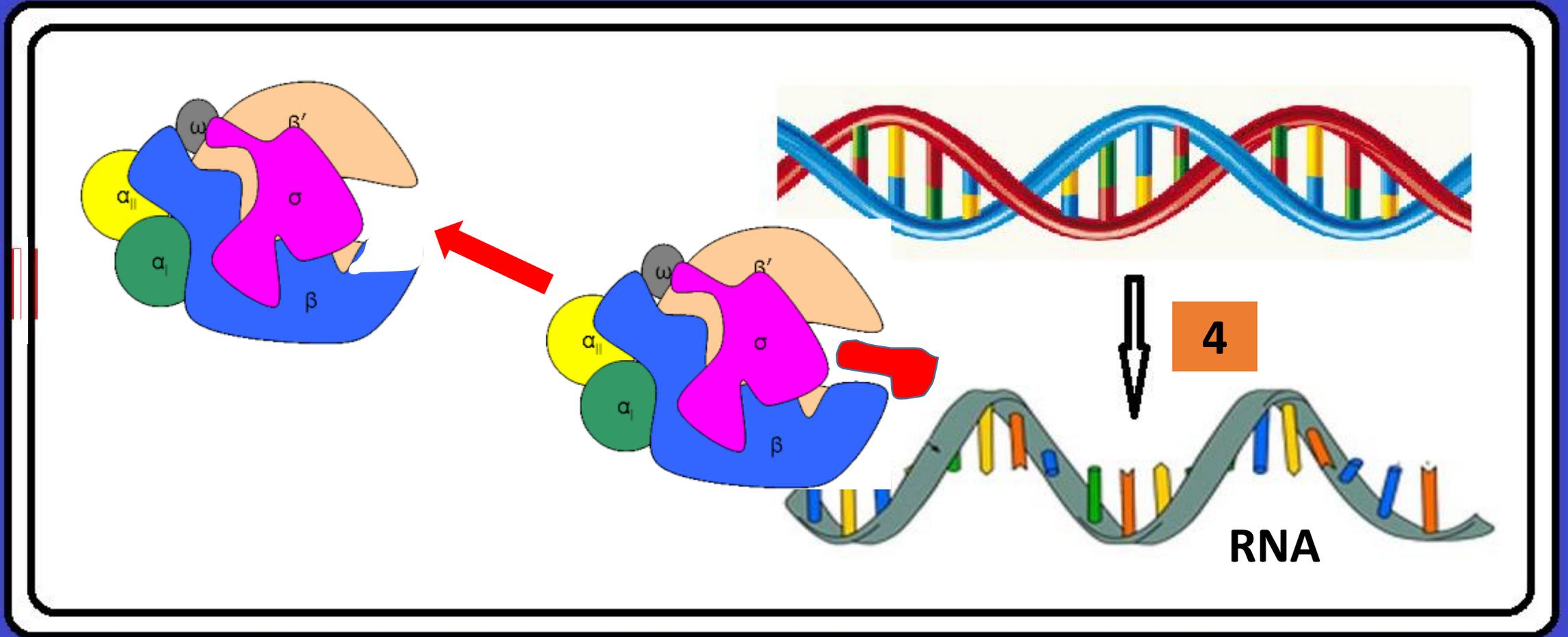
# ALVOS CELULARES EM BACTÉRIAS

## QUINOLONAS

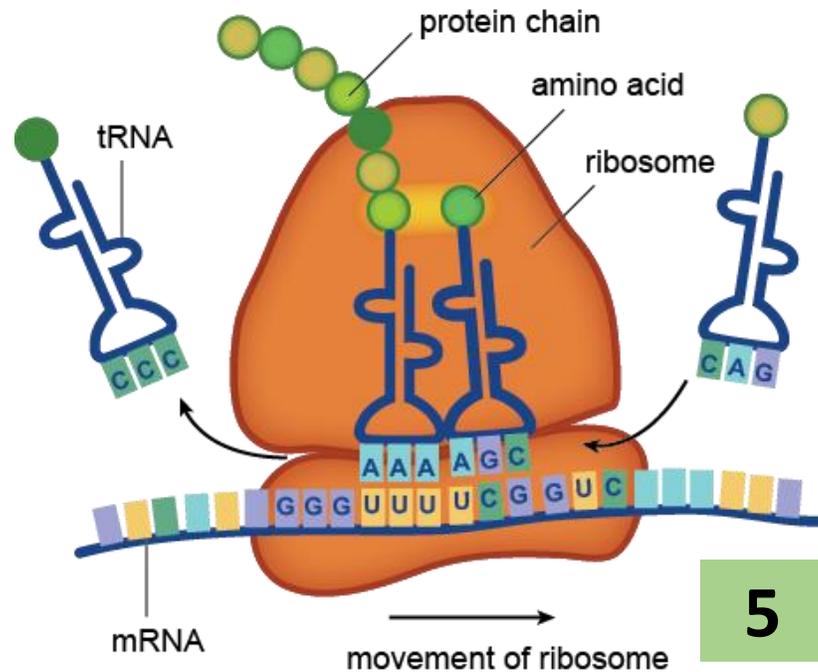
3



# ALVOS CELULARES EM BACTÉRIAS



# ALVOS CELULARES EM BACTÉRIAS



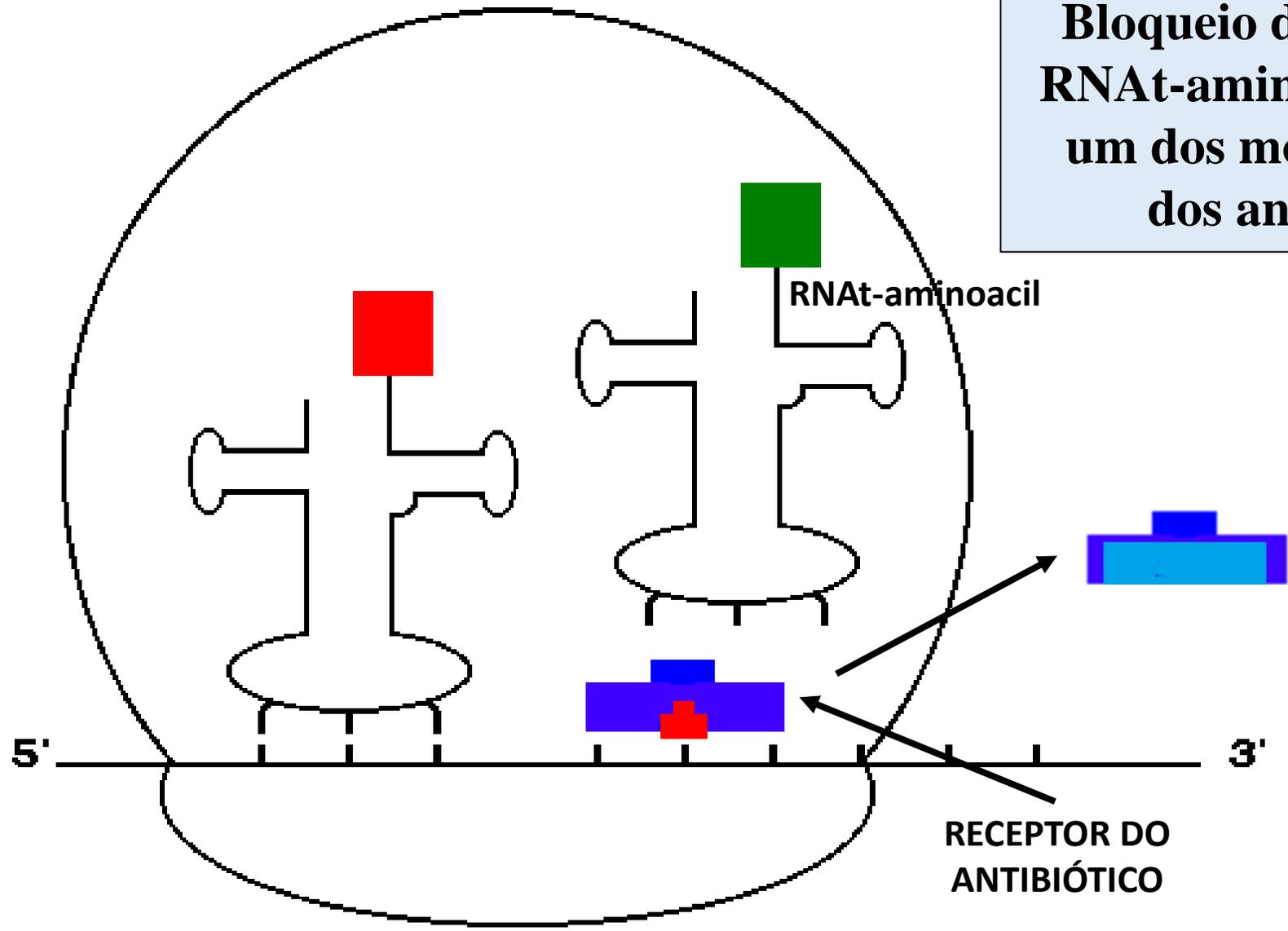
30S

AMINOGLICOSÍDIOS  
TETRACICLINAS

50S

MACROLÍDIOS  
CLORANFENICOL  
LINCOSAMIDAS

**Bloqueio da entrada do RNAt-aminoacil pode ser um dos modos de ação dos antibióticos**



**As células resistentes produzem um novo tipo de receptor**

# **MECANISMOS FENOTÍPICOS DE RESISTÊNCIA**

- **(1) Inativação enzimática da droga (Exemplos)**
  - **Produção de betalactamases (resistência aos betalactâmicos)**
    - **IMPORTÂNCIA DAS ESBLs**
  - **Produção de cloranfenicol-acetiltransferase (resistência ao cloranfenicol)**
  - **Produção de acetilases, adenilases e fosforilases (resistência aos amino-glicosídeos)**

## **MECANISMOS FENOTÍPICOS DE RESISTÊNCIA**

- **(2) Diminuição da concentração intracelular da droga**
  - **Diminuição da permeabilidade à droga**
  - **Aumento do bombeamento da droga para fora da célula**
  - **Pela combinação destes dois mecanismos**

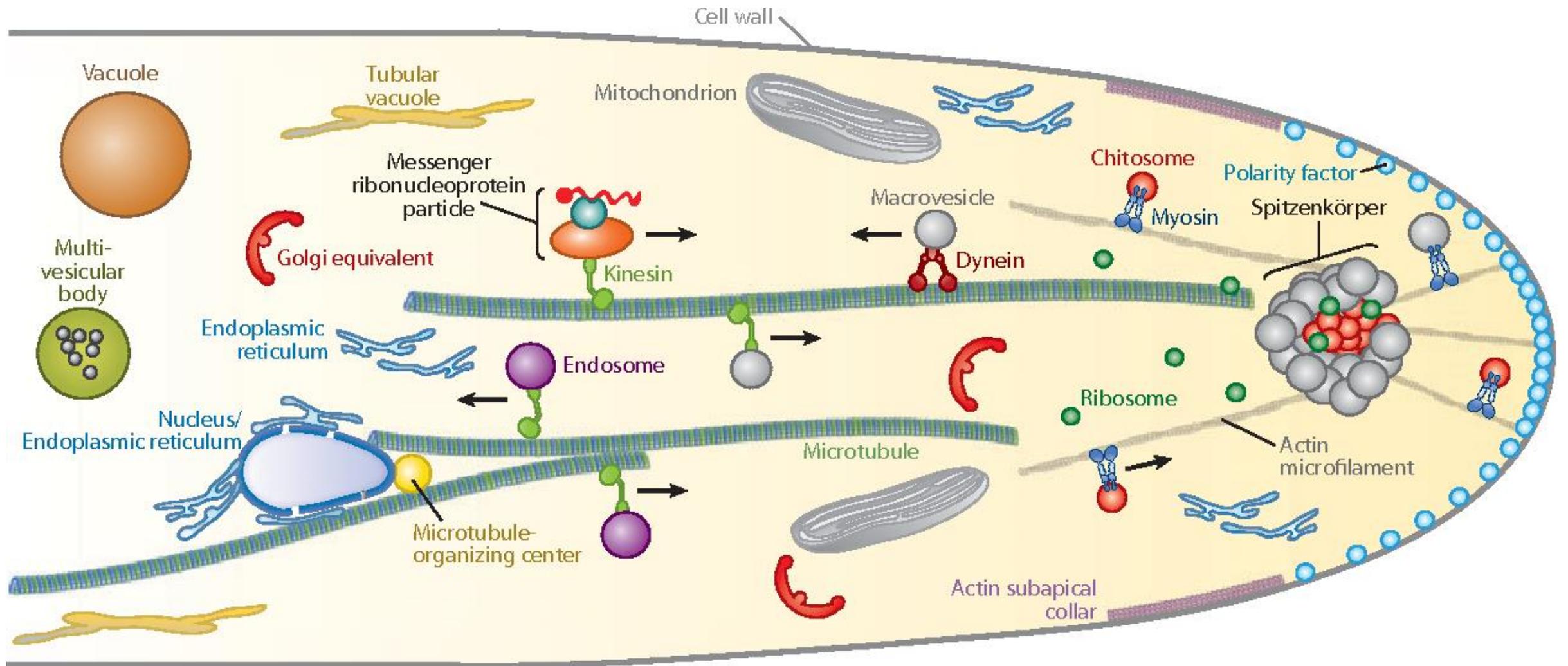
# MECANISMOS FENOTÍPICOS DE RESISTÊNCIA

- (3) Alteração do receptor da droga
  - Metilação do **RNAr 23S** > resistência aos **macrolídios**
  - Alterações nas **proteínas ribossômicas** receptoras de **aminoglicosídeos, cloranfenicol e tetraciclinas**
  - Alterações na **subunidade  $\beta$  da RNA-polimerase**, gerando uma molécula sem afinidade pela **rifampicina**
  - Alterações da **DNA-girase**, produzindo moléculas sem afinidade pelas **quinolonas**

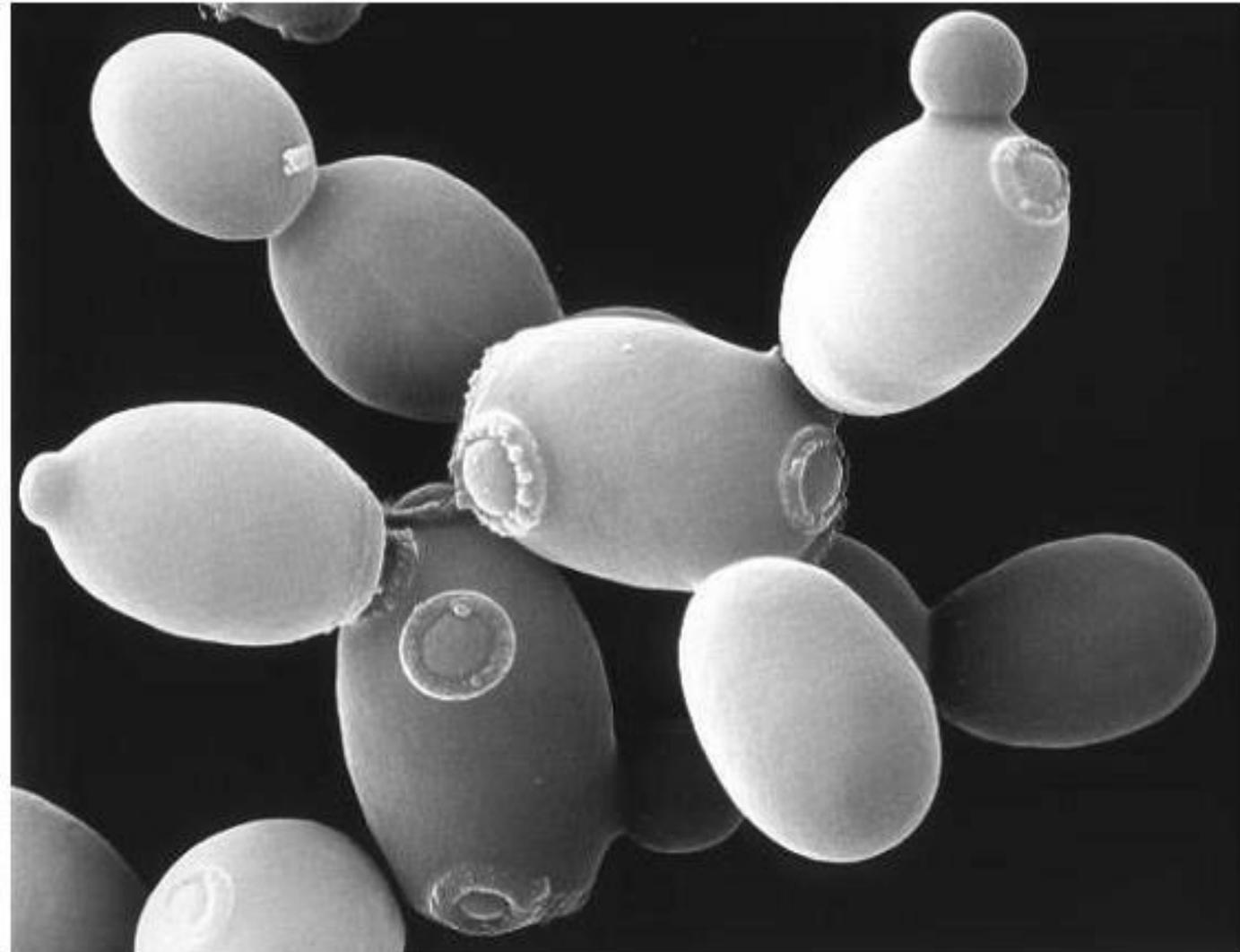
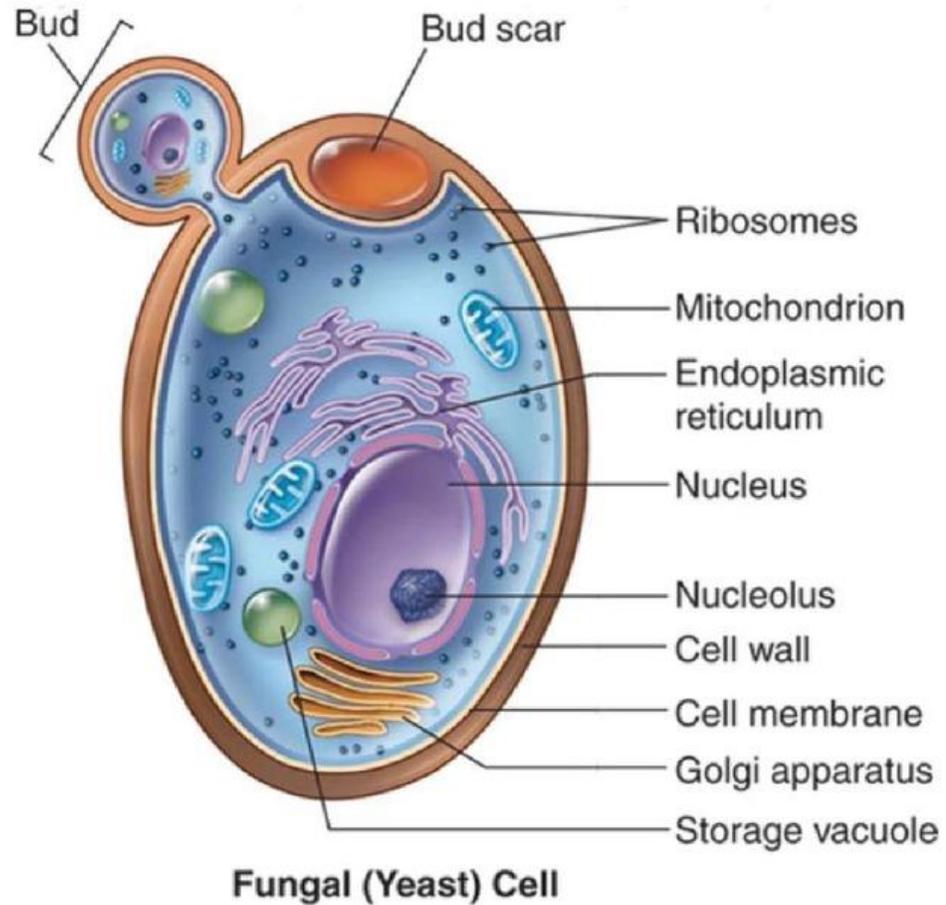
## MECANISMOS FENOTÍPICOS DE RESISTÊNCIA

- (4) Aquisição de um novo receptor
  - O gene *mecA* de *Staphylococcus aureus* codifica uma **PLP** sem afinidade pelos **betalactâmicos**

# OS FUNGOS SÃO EUCARIOTAS



# OS FUNGOS SÃO EUCARIOTAS

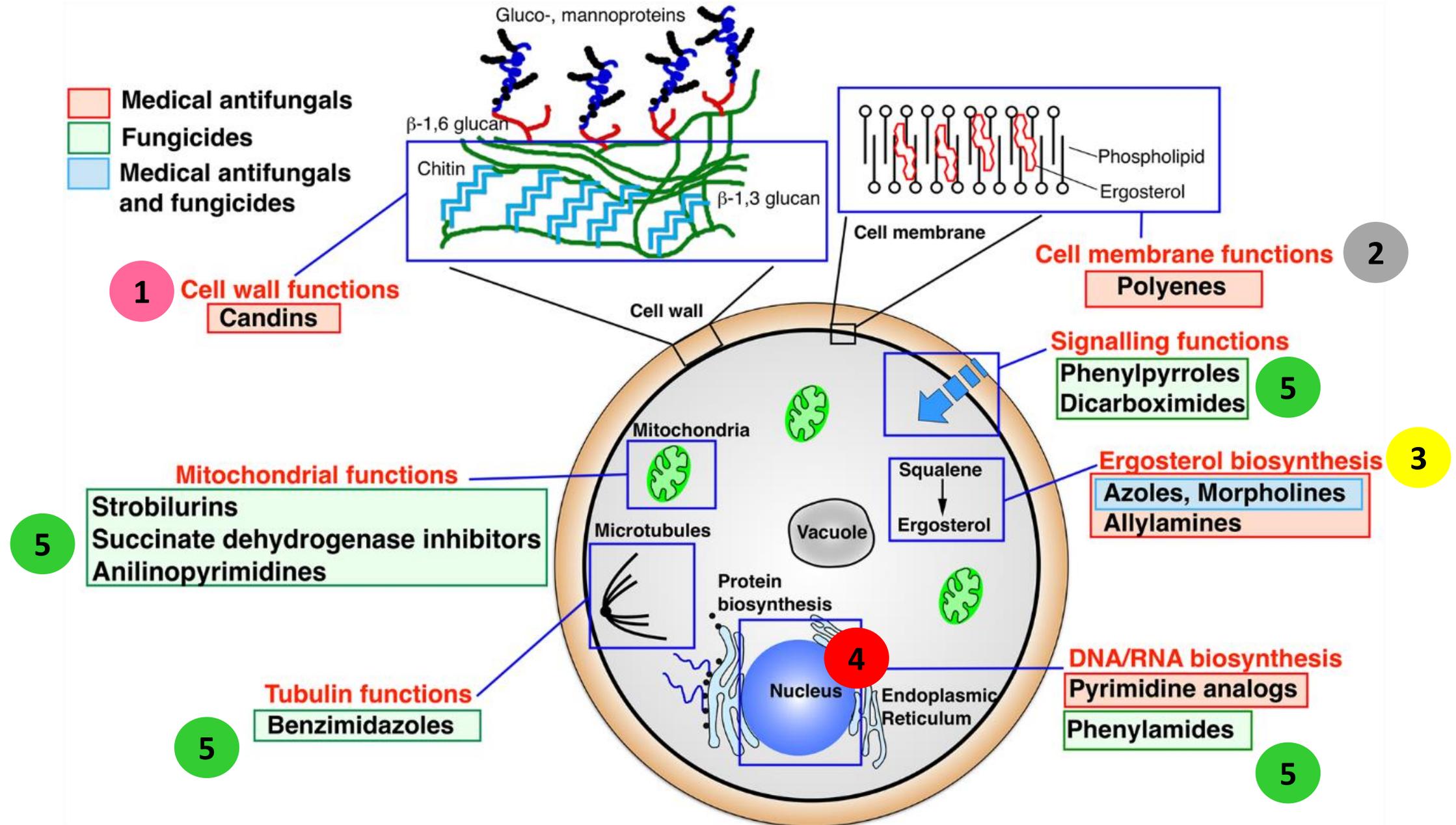


# MECANISMO DE AÇÃO DOS ANTIMICROBIANOS

- NOS FUNGOS

- 1) Interferência na fisiologia da parede celular
- 2) Interferência na fisiologia da membrana celular
- 3) Interferência na síntese do ergosterol
- 4) Interferência na síntese dos ácidos nucleicos
- 5) Outros

# ALVOS CELULARES EM FUNGOS



# MECANISMOS DE RESISTÊNCIA EM FUNGOS

- A os poliênicos
  - **Membrana deficiente em ergosterol**
  - **Diminuição do ergosterol e surgimento de outros este-róis**
  - **Outros mecanismos/Mecanismo desconhecido**

# MECANISMOS DE RESISTÊNCIA EM FUNGOS

- Aos compostos azólicos
  - Alterações nas enzimas-alvo
  - Superprodução das enzimas-alvo
  - Diminuição da permeabilidade às drogas
  - Ativação de bombas de efluxo
  - Diminuição do conteúdo de ergosterol
  - Colocação de outros tipos de esteróis na membrana