



RESISTÊNCIA BACTERIANA AOS ANTIBIÓTICOS: PAPEL DOS SISTEMAS DE INTEGRIDADE DA PAREDE CELULAR

RODRIGO FRADE PANNUNZIO; MARCOS JOSÉ DA SILVA PINTO DE REZENDE FILHO; BRUNO CINTRA CARDOSO RIOS

RESUMO

A resistência bacteriana aos antibióticos é um desafio crescente no tratamento de infecções, representando uma ameaça à saúde pública. Um dos mecanismos pelos quais as bactérias desenvolvem resistência é através dos sistemas de integridade da parede celular. Esses sistemas são responsáveis por manter a estrutura e a integridade da parede celular bacteriana, impedindo a ação dos antibióticos. O objetivo deste trabalho é investigar e analisar o papel dos sistemas de integridade da parede celular na resistência bacteriana aos antibióticos, fornecendo uma contribuição para o avanço do conhecimento científico nessa área. Além disso, pretende-se revisar a literatura científica recente, consultando diversas bases de dados, a fim de obter uma visão abrangente sobre o tema. Serão abordados os mecanismos pelos quais esses sistemas atuam na proteção bacteriana contra os antibióticos e sua relevância clínica na disseminação da resistência. Para realizar essa revisão, foram consultadas diversas bases de dados, como Frontiers, Medline e PubMed. Foram selecionados artigos publicados entre 2005 e 2022 que abordassem o tema em questão. Os resultados destacam a importância dos sistemas de integridade da parede celular na resistência bacteriana aos antibióticos. Esses sistemas têm a capacidade de modificar a composição da parede celular, tornando-a menos permeável aos antibióticos ou evitando sua ligação aos alvos bacterianos. Além disso, podem ativar mecanismos de reparo e compensação que neutralizam os efeitos dos antibióticos. Compreender esses sistemas é essencial para compreender os mecanismos de resistência e desenvolver abordagens terapêuticas mais eficazes. A pesquisa contínua nessa área é fundamental para combater a disseminação da resistência bacteriana e garantir o sucesso dos tratamentos antibióticos.

Palavras-chave: resistência bacteriana; antibióticos; sistemas de integridade da parede celular; mecanismos de resistência; estratégias terapêuticas.

1 INTRODUÇÃO

A resistência bacteriana aos antibióticos é um problema crescente e preocupante no tratamento de infecções, representando uma ameaça significativa à saúde pública. Estudos recentes indicam que a disseminação da resistência bacteriana tem aumentado de forma alarmante nos últimos anos, comprometendo a eficácia dos antibióticos disponíveis e limitando as opções terapêuticas (MARTINEZ, 2014).

Um dos mecanismos pelos quais as bactérias adquirem resistência aos antibióticos é através dos sistemas de integridade da parede celular. Esses sistemas são responsáveis por manter a estrutura e a integridade da parede celular bacteriana, desempenhando um papel crucial na proteção contra a ação dos antibióticos (YADAS; ESPAILLAT; CAVA, 2018).

Compreender o funcionamento desses sistemas e sua relação com a resistência

bacteriana é fundamental para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes contra a resistência aos antibióticos. O conhecimento desses mecanismos pode direcionar o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos para combater as bactérias resistentes. (SCHEFFERS; PINHO, 2005) A pesquisa contínua nessa área é essencial para enfrentar a disseminação da resistência bacteriana e garantir a eficácia dos tratamentos antibióticos.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Para a realização desta revisão bibliográfica sobre o tema “Resistência bacteriana aos antibióticos: papel dos sistemas de integridade da parede celular na resistência”, foram adotados os seguintes materiais e métodos. As bases de dados Frontiers, Medline e PubMed foram consultadas para a coleta de artigos e estudos relevantes. Utilizamos os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) “Resistência Bacteriana”, “Antibióticos” e “Parede Celular” para garantir uma abrangência temática adequada. A seleção de artigos foi conduzida em duas etapas. Primeiro, realizamos uma busca preliminar para identificar os artigos que continham os descritores em seus títulos, resumos ou palavras-chave. Em seguida, conduzimos uma análise mais detalhada, lendo os resumos desses artigos para identificar aqueles especificamente relacionados ao nosso tema de pesquisa. O período estabelecido para a publicação dos artigos foi entre 2005 e 2022, com o objetivo de focar nas pesquisas mais recentes. No entanto, estudos significativos ou fundamentais publicados antes de 2005 também foram considerados se fornecessem uma perspectiva importante sobre o tema.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Resultados recentes de estudos científicos têm fornecido percepções valiosas sobre a resistência bacteriana aos antibióticos e o papel dos sistemas de integridade da parede celular nesse processo. De acordo com estudos anteriores, a parede celular bacteriana desempenha um papel crucial na resistência aos antibióticos, atuando como uma barreira física e limitando a entrada dos agentes antimicrobianos nas células bacterianas (YADAS; ESPAILLAT; CAVA, 2018). Além disso, esses sistemas são responsáveis pela síntese e remodelação da parede celular, conferindo resistência contra diferentes classes de antibióticos (YADAS; ESPAILLAT; CAVA, 2018).

Outro estudo relevante destacou a importância dos sistemas de transporte de íons na resistência bacteriana aos antibióticos (MUNITA; ARIAS, 2016). Esses sistemas desempenham um papel crítico na manutenção do gradiente eletroquímico através da parede celular, influenciando a entrada e saída de antibióticos e contribuindo para a resistência bacteriana.

Além disso, a compreensão dos mecanismos de resistência bacteriana aos antibióticos tem sido aprimorada por estudos que exploraram a relação entre os sistemas de integridade da parede celular e a expressão de genes de resistência (WOLF; MASCHER, 2016). Evidências indicam que a ativação de genes envolvidos na síntese e modificação da parede celular pode conferir resistência adicional aos antibióticos.

A compreensão dos mecanismos envolvidos nessa resistência é essencial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes e para combater o problema crescente da resistência bacteriana. Sendo assim, os principais componentes e mecanismos de resistência são expostos e discutidos a seguir:

Barreira física

A barreira física proporcionada pela parede celular é um mecanismo crucial de proteção bacteriana contra os antibióticos. A parede celular bacteriana, composta principalmente por

peptidoglicano, desempenha um papel vital na manutenção da forma celular, proteção contra estresses ambientais e resistência a agentes antimicrobianos (DÖRR; MOYNIHAN; MAYER, 2019).

O peptidoglicano é uma matriz tridimensional formada por cadeias alternadas de N-acetilglicosamina e ácido N-acetilmurâmico, interligadas por peptídeos cruzados. Essa estrutura rígida confere resistência e rigidez à parede celular, dificultando a penetração de muitos antibióticos nas células bacterianas (DÖRR; MOYNIHAN; MAYER, 2019).

Nesse sentido, estudos recentes destacam essa importância. Por exemplo, em bactérias Gram-positivas, como *Staphylococcus aureus*, a espessa camada de peptidoglicano atua como uma barreira efetiva contra a ação de antibióticos, como a penicilina, dificultando sua entrada nas células bacterianas (KARAMAN; JUBEH; BREIJYEH, 2020).

Além disso, a parede celular bacteriana em bactérias Gram-negativas, como *Escherichia coli*, apresenta uma camada externa composta por lipopolissacarídeos (LPS), que também contribui para a barreira física contra a entrada de antibióticos (ZHANG; MEREDITH; KAHNE, 2013).

Embora a barreira física da parede celular seja eficaz na proteção bacteriana, as bactérias têm desenvolvido estratégias para contornar essa defesa. Por exemplo, alguns estudos demonstram que a síntese alterada de peptidoglicano ou a formação de ligações cruzadas modificadas contribuem para a resistência bacteriana aos antibióticos que alvejam a parede celular (MUNITA; ARIAS, 2016).

Além disso, a produção de enzimas, como as beta-lactamases, por bactérias Gram-negativas, permite a quebra e inativação de antibióticos, como as penicilinas, comprometendo a eficácia da barreira física da parede celular (PALZKILL, 2012).

Enzimas de modificação do peptidoglicano

As enzimas de modificação do peptidoglicano desempenham um papel importante na resistência bacteriana aos antibióticos, alterando a estrutura do peptidoglicano e comprometendo a eficácia dos agentes antimicrobianos. Essas enzimas são responsáveis por modificar os componentes do peptidoglicano, como os peptídeos e as ligações cruzadas, afetando a rigidez e a permeabilidade da parede celular bacteriana (GRISHIN *et al.*, 2020).

Um exemplo de enzima de modificação do peptidoglicano é a transpeptidase, também conhecida como penicilina-binding protein (PBP). As transpeptidases estão envolvidas na formação das ligações cruzadas entre os peptídeos do peptidoglicano, conferindo estabilidade à estrutura. No entanto, algumas bactérias desenvolveram variantes de PBPs que apresentam menor afinidade pelos antibióticos beta-lactâmicos, como penicilinas e cefalosporinas, resultando em resistência bacteriana (EGOROV; ULYASHOVA; RUBTSOVA, 2018).

Além das transpeptidases, outras enzimas de modificação do peptidoglicano incluem as carboxipeptidases, que removem os terminais dos peptídeos presentes nas cadeias de peptidoglicano, e as endopeptidases, que clivam as ligações peptídicas dentro do peptidoglicano. A atividade dessas enzimas pode modificar a composição do peptidoglicano e afetar sua capacidade de formar ligações cruzadas, tornando a parede celular menos suscetível aos antibióticos que alvejam a síntese do peptidoglicano (O'TOOLE, 2014).

Estudos recentes investigam a diversidade e a distribuição dessas enzimas de modificação em diferentes patógenos bacterianos. Por exemplo, pesquisas mostraram que a presença de enzimas de modificação do peptidoglicano, como as transpeptidases de baixa afinidade por beta-lactâmicos, está associada à resistência de bactérias Gram-positivas, como *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pneumoniae*, a esses antibióticos (ZAMBON; BOER; EHRHARDT, 2022).

Além disso, algumas bactérias têm a capacidade de produzir enzimas que modificam

especificamente a estrutura do peptidoglicano em resposta à presença de antibióticos. Por exemplo, em *Enterococcus faecium*, a exposição a antibióticos beta-lactâmicos induz a expressão de uma enzima chamada carboxipeptidase regulada por indução, que remove os terminais dos peptídeos do peptidoglicano, reduzindo a afinidade desses antibióticos pelos seus alvos, as transpeptidases (O'TOOLE, 2014). Esse mecanismo permite que as bactérias modifiquem ativamente a estrutura do peptidoglicano em resposta à pressão seletiva dos antibióticos, conferindo-lhes resistência.

Proteínas de ligação a peptidoglicano

As proteínas de ligação a peptidoglicano desempenham um papel crucial na síntese, remodelação e manutenção da parede celular bacteriana. Essas proteínas interagem com os componentes do peptidoglicano, como as cadeias de açúcares e os peptídeos, desempenhando funções essenciais na integridade estrutural e resistência da parede celular (PAZOS; VOLLMER, 2021).

Estudos recentes investigam a diversidade e a função das proteínas de ligação a peptidoglicano em diferentes bactérias. Por exemplo, pesquisas revelaram que algumas bactérias Gram-positivas, como *Staphylococcus aureus*, possuem muitos PBPs com funções específicas na síntese e remodelação do peptidoglicano. Essa diversidade funcional das PBPs está relacionada à adaptação dessas bactérias às mudanças ambientais e à resistência aos antibióticos (PAZOS; VOLLMER, 2021).

Além das PBPs, outras proteínas de ligação a peptidoglicano, como as autolisinas, têm sido estudadas por seu papel na remodelação da parede celular bacteriana. As autolisinas são enzimas que promovem a quebra das ligações peptídicas e das cadeias de açúcares do peptidoglicano, permitindo a remodelação e a expansão da parede celular. Essas proteínas são cruciais para a divisão celular, a formação de septos e a liberação de produtos bacterianos no ambiente (MOYNIHAN; CLARKE, 2011).

A compreensão da estrutura e função das proteínas de ligação a peptidoglicano tem implicações importantes no desenvolvimento de novos antibióticos e no combate à resistência bacteriana. A identificação de inibidores específicos das PBPs ou de outras proteínas de ligação a peptidoglicano pode levar ao desenvolvimento de agentes antimicrobianos com maior eficácia e menor probabilidade de resistência (PAZOS; VOLLMER, 2021).

Bombas de efluxo

As bombas de efluxo são sistemas de transporte ativos encontrados nas membranas celulares de diversas bactérias que desempenham um papel significativo na resistência bacteriana aos antibióticos. Essas bombas são responsáveis por remover eficientemente os agentes antimicrobianos do interior das células bacterianas, reduzindo assim sua concentração intracelular a níveis não tóxicos (BLAIR; RICHMOND; PIDDOCK, 2015).

Um exemplo bem conhecido de bomba de efluxo é o sistema AcrAB-TolC encontrado em bactérias Gram-negativas, como *Escherichia coli*. Esse sistema é composto por três componentes principais: as proteínas de transporte AcrB e AcrA, localizadas na membrana citoplasmática, e a proteína de porina TolC, localizada na membrana externa. Essa bomba de efluxo trabalha em conjunto para extrudar uma ampla variedade de compostos, incluindo antibióticos, para o meio extracelular (BLAIR; RICHMOND; PIDDOCK, 2015).

Estudos recentes investigam a diversidade e a função das bombas de efluxo em diferentes bactérias, bem como os mecanismos moleculares subjacentes à sua atividade. Por exemplo, pesquisas revelam que algumas bactérias possuem múltiplas bombas de efluxo com especificidades diferentes, permitindo a expulsão de diferentes classes de antibióticos e outros

compostos tóxicos (MUNITA; ARIAS, 2016). Além disso, foram identificados reguladores e sistemas de controle que podem modular a expressão das bombas de efluxo em resposta a sinais ambientais e estresses bacterianos (BLANCO *et al.*, 2016).

A importância das bombas de efluxo na resistência bacteriana é evidenciada pela sua presença em patógenos clinicamente relevantes, como *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*, conhecidos por sua alta resistência aos antibióticos (KIM *et al.*, 2020). Essas bombas de efluxo contribuem significativamente para a multidrogarresistência bacteriana, tornando o tratamento de infecções causadas por esses patógenos mais desafiador.

A compreensão dos mecanismos de funcionamento das bombas de efluxo tem implicações importantes no desenvolvimento de estratégias para superar a resistência bacteriana. A identificação de inibidores específicos das bombas de efluxo ou o desenvolvimento de combinações terapêuticas que inibam essas bombas e os alvos bacterianos podem aumentar a eficácia dos antibióticos existentes (BLANCO *et al.*, 2016).

Proteínas de transporte de íons

As proteínas de transporte de íons desempenham um papel fundamental na resistência bacteriana aos agentes antimicrobianos. Essas proteínas contribuem para a capacidade das bactérias de se adaptarem e sobreviverem em presença de altas concentrações de íons tóxicos, incluindo metais pesados e agentes antimicrobianos (WU *et al.*, 2014).

Um exemplo notável de proteínas de transporte de íons envolvidas na resistência bacteriana são as proteínas de resistência a metais pesados, como as proteínas de resistência a cobre e zinco. Essas proteínas, pertencentes à família Cus e Znt, respectivamente, estão envolvidas no transporte ativo desses metais para fora das células bacterianas, reduzindo assim sua concentração intracelular tóxica. A resistência a metais pesados é frequentemente associada à resistência a antibióticos, pois as proteínas de resistência também podem expulsar alguns agentes antimicrobianos através de mecanismos semelhantes (WU *et al.*, 2014).

Além disso, proteínas transportadoras de íons como as bombas de efluxo, mencionadas anteriormente, também estão envolvidas na resistência bacteriana aos agentes antimicrobianos. Essas bombas de efluxo, como a família dos Sistemas de Efluxo Multidrogas (SMR), AcrAB-TolC e MexAB-OprM, são capazes de extrudir uma ampla variedade de agentes antimicrobianos, incluindo antibióticos, para fora das células bacterianas, reduzindo assim sua concentração intracelular efetiva. A presença dessas bombas de efluxo nas células bacterianas confere uma maior resistência aos antibióticos, tornando o tratamento de infecções bacterianas mais desafiador (BLAIR; RICHMOND; PIDDOCK, 2015).

Estudos recentes investigam os mecanismos moleculares subjacentes à expressão e regulação das proteínas de transporte de íons envolvidas na resistência bacteriana. Fatores como a presença de íons tóxicos, a exposição a antibióticos e a presença de genes de resistência podem modular a expressão dessas proteínas, permitindo às bactérias se adaptarem rapidamente e desenvolverem resistência. Além disso, mutações em genes que codificam proteínas de transporte de íons podem levar a alterações na especificidade de transporte e à resistência cruzada a diferentes agentes antimicrobianos (MUNITA; ARIAS, 2016).

Quadro 1: Sistemas de integridade da parede celular bacteriana e sua relação com a resistência aos antibióticos.

Componentes dos sistemas de integridade da parede celular	Mecanismos de resistência conferidos	Exemplos de antibióticos afetados

física da parede celular	Impedimento à penetração de antibióticos nas células bacterianas	Penicilinas, cefalosporinas
Enzimas de modificação do peptidoglicano	Alteração da estrutura do peptidoglicano, reduzindo a afinidade pelos antibióticos	Penicilinas, cefalosporinas
Proteínas de ligação ao peptidoglicano	Impedimento do acesso dos antibióticos às camadas internas da parede celular	Vancomicina, teicoplanina
Bombas de efluxo	Remoção ativa dos antibióticos do interior da célula bacteriana	Tetraciclina, fluoroquinolonas
Canais e transporte de íons	Modulação do gradiente eletroquímico, afetando a entrada e saída de antibióticos	Polimixinas, colistina

4 CONCLUSÃO

Diante do exposto, é notório que a resistência bacteriana aos antibióticos é um desafio preocupante que compromete a eficácia dos tratamentos de infecções. Nesse contexto, os sistemas de integridade da parede celular desempenham um papel fundamental na resistência bacteriana. Ao analisar a literatura científica, foi possível identificar os mecanismos pelos quais esses sistemas atuam na proteção bacteriana contra os antibióticos. No entanto, ainda existem lacunas no conhecimento sobre o papel específico desses sistemas na resistência. A pesquisa realizada contribuiu para uma compreensão mais aprofundada desse tema, fornecendo percepções valiosas para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes. A continuidade dos estudos nessa área é crucial para enfrentar a disseminação da resistência bacteriana e garantir a eficácia dos tratamentos antibióticos.

REFERÊNCIAS

- KARAMAN, R.; JUBEH, B.; BREIJYEH, Z. Resistance of Gram-Positive Bacteria to Current Antibacterial Agents and Overcoming Approaches. **Molecules**, v. 25, n. 12, p. 2888, 23 jun. 2020.
- SCHEFFERS, D.-J.; PINHO, M. G. Bacterial Cell Wall Synthesis: New Insights from Localization Studies. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v. 69, n. 4, p. 585–607, 1 dez. 2005.
- GRISHIN, Alexander V. et al. Resistance to peptidoglycan-degrading enzymes. **Critical Reviews in Microbiology**, v. 46, n. 6, p. 703-726, 2020.
- DÖRR, T.; MOYNIHAN, P. J.; MAYER, C. Editorial: Bacterial Cell Wall Structure and Dynamics. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, n. 2051, 4 set. 2019.
- MARTINEZ, J. L. General principles of antibiotic resistance in bacteria. **Drug Discovery Today: Technologies**, v. 11, n. 1740-6749, p. 33–39, mar. 2014.
- YADAV, A. K.; ESPAILLAT, A.; CAVA, F. Bacterial Strategies to Preserve Cell Wall Integrity Against Environmental Threats. **Frontiers in Microbiology**, v. 9, n. 1664-302X, 31 ago. 2018.
- ZHANG, G.; MEREDITH, T. C.; KAHNE, D. On the essentiality of lipopolysaccharide to

Gram-negative bacteria. **Current Opinion in Microbiology**, v. 16, n. 6, p. 779–785, dez. 2013.

MUNITA, J. M.; ARIAS, C. A. Mechanisms of antibiotic resistance. **Virulence Mechanisms of Bacterial Pathogens, Fifth Edition**, v. 4, n. 2, p. 481–511, 1 out. 2016.

PALZKILL, T. Metallo- β -lactamase structure and function. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1277, n. 1, p. 91–104, 16 nov. 2012.

Egorov, A. M., Ulyashova, M. M., & Rubtsova, M. Yu. (2018). Bacterial enzymes and antibiotic resistance. **Acta Naturae**, 10(4), 33-48. doi:10.23868/actanaturae.10.4.33-48

WOLF, D. E.; MASCHER, T. The applied side of antimicrobial peptide-inducible promoters from Firmicutes bacteria: expression systems and whole-cell biosensors. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 100, n. 11, p. 4817–4829, 22 abr. 2016.

O'Toole, P. A. (2014). Peptidoglycan synthesis and antibiotic resistance: new targets for drug discovery. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, 78(3), 633-655. doi:10.1128/MMBR.01300-13

PAZOS, M.; VOLLMER, W. Regulation and function of class A Penicillin-binding proteins. **Current Opinion in Microbiology**, v. 60, n. 1879-0364, p. 80–87, abr. 2021.

BLAIR, J. M.; RICHMOND, G. E.; PIDDOCK, L. J. Multidrug efflux pumps in Gram-negative bacteria and their role in antibiotic resistance. **Future Microbiology**, v. 9, n. 10, p. 1165–1177, out. 2014.

BLANCO, P. et al. Bacterial Multidrug Efflux Pumps: Much More Than Antibiotic Resistance Determinants. **Microorganisms**, v. 4, n. 1, p. 14, 16 fev. 2016.

MOYNIHAN, P. J.; CLARKE, A. J. O-Acetylated peptidoglycan: Controlling the activity of bacterial autolysins and lytic enzymes of innate immune systems. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 43, n. 12, p. 1655–1659, dez. 2011.

ROACH, D. R.; DONOVAN, D. M. Antimicrobial bacteriophage-derived proteins and therapeutic applications. **Bacteriophage**, v. 5, n. 3, p. e1062590, 23 jun. 2015.

WU, X. et al. Metal Resistance-Related Genes are Differently Expressed in Response to Copper and Zinc Ion in Six Acidithiobacillus ferrooxidans Strains. **Curr Microbiol**, v. 69, n. 6, p. 775–784, 15 jul. 2014.