



BIOTECNOLOGIA VOLTADA PARA AS CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS: ANTIBIÓTICOS NO COMBATE A RESISTÊNCIA BACTERIANA

Autor: João Alberto Lins de Lima; Orientadora: Maria Lucília Machado da Costa

(Instituto Brasileiro de Gestão e Marketing, Coordenador: Eryvelton Franco, lima.jal@hotmail.com)

Introdução

Todos os organismos macroscópicos da natureza interagem com os microrganismos patogênicos, sendo necessária a atuação do sistema imunológico nesse processo de interação. Porém, nem sempre o sistema de defesa consegue atuar de maneira eficiente, sendo necessário um “mecanismo suporte” para que o sistema imune atue normalmente. Por isso, o surgimento dos antibióticos foi um grande avanço na saúde, devido ao seu auxílio no tratamento de infecções, aumentando a expectativa de vida dos seus usuários (AOKI; UEDA, 2013; MACHADO *et al.*, 2004; REDDY; YEDERY; ARANHA, 2004).

Antibióticos são compostos naturais ou sintéticos que atuam no combate de bactérias, causando sua morte ou inativando seu crescimento. Seu descobrimento foi um passo de extrema importância para a medicina e farmácia devido à sua ação contra as infecções bacteriológicas. A descoberta dos antibióticos surgiu através da penicilina, que é uma substância produzida pelo fungo *Penicillium*. Do ponto de vista terapêutico, o principal responsável por esse grande avanço foi o médico inglês Alexander Fleming, em 1928 (ABRAHAM; CHAIN, 1940).

De acordo com Souza (2010) os fungos do gênero *Penicillium* são um grande exemplo de organismos-modelo, pois podem ser aplicados tanto em pesquisas básicas ou aplicadas, sendo usados para formação de novos fármacos por conta da sua grande atividade enzimática. Organismos-modelo são seres utilizados para diversos trabalhos biotecnológicos, pois são fáceis de serem manipulados, devido ao seu curto ciclo de vida, rápida reprodução, características bem definidas e, por serem organismos pequenos, facilitam a sua síntese e isolamento. A *Drosophila melanogaster*, *Echerichia coli* e a *Sacharomyces cereviceae* são exemplos de importantes organismos-modelo (GRIFFITHS *et al.*, 2013).

Diante desse contexto, o objetivo desta revisão é caracterizar e esclarecer o uso da biotecnologia dos antibióticos, destacando também novas alternativas utilizadas para diminuir



a resistência bacteriana, no âmbito das ciências farmacêuticas.

Metodologia

O presente trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica com pesquisa nos principais portais eletrônicos acadêmicos: Google acadêmico, Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Foram utilizados os seguintes descritores para busca: antibióticos, organismos-modelo, β -lactâmicos, resistência bacteriana e peptídeos antimicrobianos. Foram incluídos artigos científicos publicados completos, em português ou inglês, indexados em bases de dados acadêmicos publicados entre os anos de 1940 a 2014.

Resultados e Discussão

A penicilina faz parte de um grupo específico dos β -lactâmicos, pois sua característica é um elemento estrutural farmacofórico e o anel azetidina de quatro elementos ou anel β -lactâmico. Os antibióticos em geral apresentam o anel de cinco membros formando as penicilinas e com seis membros formando as cefalosporinas (VON NUSSBAUM *et al.*, 2006).

Os β -lactâmicos agem no organismo através da sua estrutura orgânica, que atua como um inibidor irreversível da enzima transpeptidase, responsável pela síntese da parede celular das bactérias. Esta enzima é responsável pelas ligações estruturais peptidoglicanas, dando rigidez à parede celular, tendo assim uma importante função estrutural. Outra função desses compostos é na atuação contra a resistência bacteriana, havendo grupos específicos de β -lactâmicos (oxapeninas, sulfoxapeninas) que atuam como um inibidor da enzima β -lactamase, que é produzida também por muitas bactérias que adquiriram resistência (GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010; SUAREZ; GUDIOL, 2009).

Além disso, a enzima transpeptidase, protege a bactéria contra variações osmóticas que acontecem no organismo. A atividade bactericida dos β -lactâmicos ocorre através da sua estrutura bicíclica que se liga nos resíduos dipeptídicos do terminal D-ala-D-ala da cadeia peptidoglicana, a qual compõe o substrato da enzima transpeptidase. Essa ligação causa a morte das bactérias, pois ao romper a parede celular, as células bacterianas ficam expostas à passagem de solventes do meio menos concentrado para o meio de maior concentração, onde essa variação osmótica causa um rompimento na célula. Outro ponto de ataque desses antibióticos está relacionado com a síntese de fosfolípidios que formam a membrana da bactéria (GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010).



Entretanto, o uso indiscriminado de antibióticos, decorrente da falta de conhecimento dos usuários sobre algumas infecções bacterianas, tem sido um grande problema. Há um crescente aumento de infecções devido a uma resistência à antibióticos, causando uma dependência de novas formas de tratamento contra esses microrganismos patogênicos (OPAS/OMS, 2004; OLIVEIRA; LACERDA, 2014).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (2014), numa pesquisa feita em 114 países, a resistência da bactéria *Streptococcus pneumoniae* à penicilina ultrapassou a faixa dos 50% em alguns relatórios. Além disso, os efeitos causados por essa resistência têm atingido outros setores como a economia. Nos Estados Unidos o custo anual do sistema de saúde para o tratamento dessas infecções foi de 21 a 34 bilhões de dólares, acompanhado de uma adição de 8 milhões gastos por dia, causando um enorme prejuízo no produto interno bruto do país (PIB), aumentando de 0,4% para 1,6%, significando que muitos bilhões estão sendo gastos atualmente.

Em virtude dessa resistência ocorrer também no Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2010) criou uma RDC especial que dispõe sobre o controle de medicamentos antimicrobianos, de uso sob prescrição médica, isolada ou em associação e dá outras providências. Devido a essa grande resistência bacteriana aos antibióticos já existentes, torna-se promissor o desenvolvimento de novos fármacos a partir dos peptídeos antimicrobianos, pois possuem um mecanismo de ação diferenciado que evita a resistência microbiana e essas substâncias estão presentes em inúmeros tipos de organismo, facilitando sua obtenção (OLIVEIRA; LACERDA, 2014).

Uma grande fonte de peptídeos antimicrobianos está nas bactérias do gênero *Bacillus*, na qual os primeiros peptídeos isolados foram obtidos da família iturin e bacillomycin pertencentes ao gênero *Bacillus*. Além disso, o gênero *Bacillus* é uma ótima fonte de estudos para se produzir novos antibióticos peptídicos. Essas espécies formam uma classe de biosurfactantes devido a sua ampla utilidade, podendo ser usadas como antibióticos, antitumorais, antifúngicos, imunomoduladores e inibidores enzimáticos (DE LUCCA; WALSH, 2000; VATER, 1986).

Peptídeos são moléculas de aminoácidos unidas entre si através de ligações peptídicas entre dois até noventa aminoácidos que, por serem menos complexas que as proteínas, tornam-se quimicamente mais flexíveis, pois sofrem diversas transformações na sua estrutura podendo ser amidados ou esterificados, acetilados, fosforilados ou sulfatados. Os peptídeos antimicrobianos possuem em sua estrutura entre 12 até 50 aminoácidos, contendo ainda seis



resíduos de cisteína que é um aminoácido responsável por promover a estabilidade e resistência à molécula contra agentes desnaturadores (AUVYNET; ROSENSTEIN, 2009; MACHADO *et al.*, 2004).

Ainda de acordo com Machado *et al.* (2004) devido a sua grande diversidade molecular os peptídeos antimicrobianos desempenham funções neurotransmissoras, neuropeptídicas, hormonais, substratos de proteases e agem como toxinas. Porém, os componentes desses peptídeos dificultam a atuação do fármaco no organismo, devido a sua toxicidade nas células mamíferas e pouca expressão nos seres procariontes (OLIVEIRA; LACERDA, 2014).

Em geral, o mecanismo de ação dos peptídeos antimicrobianos ocorre através de interações com a membrana da bactéria causando permeabilização ou ruptura da estrutura membranosa, reagindo com a parte intracelular, efetuando uma inibição na síntese de proteínas realizadas pelo DNA e RNA. A ação bactericida desses peptídeos está relacionada com o fenômeno de atração eletrostática através das defensinas catiônicas, que são pequenas moléculas que possuem cargas positivas que interagem com a membrana negativa das células bacterianas, rompendo a membrana bacteriana causando a morte celular (AUVYNET; ROSENSTEIN, 2009; KAGAN; GANZ; LEHRER, 1993).

De acordo com o que foi abordado anteriormente, os peptídeos antimicrobianos são uma nova fonte terapêutica e possuem diversas características de atuação na atividade contra patógenos humanos (OLIVEIRA; LACERDA, 2014).

Conclusões

Em virtude do que foi mencionado, é possível perceber que há um grande crescimento de resistência a antibióticos, no qual há uma necessidade de que novos mecanismos biotecnológicos para o tratamento contra esses agentes infecciosos sejam criados. Desta forma, os peptídeos antimicrobianos tornam-se promissores como uma nova forma de tratamento devido as suas características e abundância na natureza.

Referências Bibliográficas

AOKI, W; UEDA, M. Characterization of Antimicrobial Peptides toward the Development of Novel Antibiotics. **Pharmaceuticals**, Japan, v. 6, p. 1055-1081, 21 agust 2013.

ABRAHAM, E. P; CHAIN, E. Na enzyme from bactéria able to destroy penicillin. **Nature**, Oxford, p. 837, 28 Dec 1940.



AUVYNET, C; ROSENSTEIN, Y. Multifunctional host defense peptides: antimicrobial peptides, the small and big players in innate and adaptive immunity. **The Febs Journal**, Paris, v. 276, p. 6497-6508, 4 Sept, 2009.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da diretoria colegiada-RDC nº 44, 26 de outubro de 2010. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/legis>>. Acesso em: 09 de out de 2016.

DE LUCCA, A. J; WALSH, T. J. Antifungal peptides: Origin, activity, and therapeutic potential. **Revista Iberoamericana de Micología**, New Orleans v.17, p.116-120. 2000.

GRIFFITH, J.F. Anthony; WESSLER, R.Susan ; CARROLL, B.Sean; DOEBLEY, John. **Introdução a genética**. 10. ed. New York, 2013. p.19-21.

GUIMARÃES, D. O; MOMESSO, L. S; PUPO, M. T. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para descoberta e desenvolvimento de novos Agentes. **Química Nova**, Ribeirão Preto, v. 33, n. 3, p. 667-679, 2010.

KAGAN, B. L; GANZ, T; LEHRER. Defensins: a family of antimicrobial and cytotoxic peptides. **Toxicology**, California, v. 87, p.131-149, 24 april, 1993.

MACHADO, A; LIRIA, C. W; PROTI, P. B; REMUZGO, C; MIRANDA, M. T. M. Sínteses química e enzimática de peptídeos: princípios básicos e aplicações. **Química Nova**, São Paulo, v. 27, n. 5, p.781-789, 2004.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Antimicrobial Resistance: global report on surveillance**. Geneva: WHO Library Cataloguing-Publication, 2014. Disponível em :<<http://www.who.int/>>. Acesso em: 09 de out, 2016.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE/ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Uso indiscriminado de antibióticos e resistência microbiana: uma guerra perdida?**. Brasília, 2004 Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/rede_rm/2007/2_060807/opas_1_uso_indiscriminado.pdf>. Acesso em: 02 out. 2016.

OLIVEIRA, D. M; LACERDA, A. F. Peptídeos antimicrobianos: biotecnologia aplicada a saúde. **Revista de Saúde da Fiaciplac**, Brasília, v.1, n.1, p.33-41, 2014.

REDDY, K.V. R; YEDERY, R.D; ARANHA, C. Antimicrobial peptides: premises and promises. **International Journal of Antimicrobial Agent**, v. 24, p. 536-547, 2004.

SOUZA, A. P. **Potencial biotecnológico de fungos do gênero *Penicillium* e interação com cana-de-açúcar**. 2010. 129 f. Tese (Doutorado em Genética e Melhoramento de Plantas) - Universidade de São Paulo, Escola Superior de Agricultura "Luiz Queiroz". 2010.

SUAREZ, C; GUDIOL, F. Antibióticos beta lactâmicos. **Enferm Infecc Microbiol Clin**, Barcelona, v. 27, n. 2, p. 116-129, 2009.

VATER, J. Lipopeptides, na atractive classof microbial surfactants. **Progr. Colloid & Polymer Sci.**, Berlin, v. 72, p. 12-18, 1986.



II CONBRACIS
II Congresso Brasileiro de Ciências da Saúde

