

MECANISMOS DE RESISTÊNCIA BACTERIANA EM COCOS GRAM POSITIVOS

BACTERIAL RESISTANCE MECHANISMS IN GRAM POSITIVE COCCI

VIVIANE COSTA BESSA ^{1a} ; BRUNO JAEGER LARANJEIRA ²



^a vi7costa@gmail.com

¹ Biomédica. Especialista em Hematologia Clínica e Banco de Sangue | ² Biomédico. Mestre e Doutor em Microbiologia Médica - UFC

RESUMO

Introdução: A emergência de mecanismos de resistência das bactérias vem causando uma diminuição da eficácia dos antibióticos. **Objetivo:** Compreender como atuam os mecanismos de resistência das bactérias Gram positivas frente aos antibióticos. **Metodologia:** O artigo faz uma revisão de publicações dos últimos 30 anos sobre os mecanismos de resistência, dos cocos Gram positivos aos antibióticos, focando nas alterações genéticas que levam à resistência, seja pela aquisição de plasmídeos contendo genes de resistência, ou por mutações cromossômicas. **Resultados:** São abordados os mecanismos de resistência dos *Staphylococcus* spp. aos β -lactâmicos e glicopeptídeos; dos *Streptococcus* spp. aos β -lactâmicos, macrolídeos e fluoroquinolonas; e dos *Enterococcus* spp. aos β -lactâmicos, glicopeptídeos e aminoglicosídeos. **Conclusão:** As alterações genéticas que levam à resistência bacteriana configuram-se como um cenário preocupante que vem sendo agravado pelo uso indiscriminado dos antibióticos pela comunidade.

Palavras-chave: Resistência a Antibióticos. Bactérias Gram-Positivas. Fenômenos Genéticos.

ABSTRACT

Introduction: The emergence of bacteria's resistance mechanisms has been causing a decrease in antibiotic efficacy. **Objective:** The purpose of this article is to understand how the resistance mechanisms of antibiotic Gram-positive bacteria act. **Methodology:** The article reviews publications from the last 30 years about Gram-positive cocci's resistance mechanisms to antibiotics, focusing on the genetic alterations that lead to this resistance whether by the acquisition of plasmids containing resistance genes or by chromosomal mutations. **Results:** This paper outlines the resistance mechanisms of the *Staphylococcus* spp. to β -lactams and glycopeptide; of the *Streptococcus* spp. to β -lactams, macrolide and fluoroquinolones; and of the *Enterococcus* spp. to β -lactams, glycopeptide and aminoglycosides. **Conclusion:** The genetic changes that lead to resistance are a worrying scenario that has been aggravated by the community's uncontrolled use of antibiotics.

Keywords: Drug resistance. Microbial. Gram-Positive Bacteria. Genetic Phenomena.

INTRODUÇÃO

Antibiótico é um tipo de medicamento que mata ou interrompe o crescimento de bactérias e pode ter origem natural ou sintética^{1,2}. Os antibióticos podem ser bactericidas, quando sua ação leva à morte das bactérias, ou bacteriostáticos, quando apenas inibem o crescimento bacteriano, mas a eliminação depende do sistema imunológico do hospedeiro³.

A resistência bacteriana aos antibióticos deriva da capacidade da população bacteriana de responder aos estímulos do ambiente e se adaptar. Assim, quando as

bactérias começaram a ser expostas aos antibióticos, a consequência natural foi o desenvolvimento de mecanismos de resistência, reduzindo ou eliminando a eficácia dos medicamentos idealizados para tratar infecções².

Os cocos Gram positivos são um grupo não uniforme de bactérias com características em comum, como a forma esférica e a ausência de endósporos. São importantes causadores de infecção e sua importância clínica tem sido agravada devido à emergência da resistência bacteriana⁴.

O número de casos de infecções causadas por *Enterococcus* resistentes a vancomicina alcança 20.000 e mata cerca de 1.300 pessoas por ano². No caso de *Staphylococcus* resistentes, são 80.000 casos de meticilina por ano com 11.000 mortes. *Streptococcus* com resistência às principais drogas utilizadas causam 1.200.000 infecções por ano, sendo que 7.000 delas levam os pacientes à morte.

A antibioticoterapia está ameaçada pela crescente resistência bacteriana. A preocupação em torno desse problema incentiva a expandir o conhecimento sobre os mecanismos de ação da resistência aos antibióticos. Essas informações são um passo importante para encontrar soluções e novos medicamentos para minimizar esse problema que afeta todo o mundo. O propósito deste artigo é compreender como atuam os mecanismos de resistência das bactérias Gram positivas frente aos antibióticos, descrevendo os mecanismos das resistências adquiridas e as alterações genéticas bacterianas que levam à resistência.

RESULTADOS

Mecanismos de Resistência

Staphylococcus aureus

As bactérias do gênero *Staphylococcus* são assim classificadas devido a seu típico arranjo, que se assemelha a cachos de uva. Dentre as espécies que causam doenças em humanos, as mais encontradas são: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus lugdunensis* e *Staphylococcus saprophyticus*, sendo o *S. aureus* a espécie mais clinicamente relevante⁵.

S. aureus resistentes à penicilina começaram a ser identificados nos anos 40⁴. As penicilinas pertencem ao grupo dos antibióticos β -lactâmicos que apresentam uma estrutura central em comum, o anel β -lactâmico, e podem ser naturais ou semissintéticas. Os β -lactâmicos atuam inativando as proteínas fixadoras de penicilina (PBPs - protein binding penicilin), que são enzimas que catalisam os estágios finais da construção da parede bacteriana⁶. *Staphylococcus* podem desenvolver resistência aos β -lactâmicos por dois mecanismos: expressão de enzimas β -lactamases ou por alteração de suas PBPs⁷.

As β -lactamases são enzimas que hidrolisam o anel β -lactâmico, inativando o

antibiótico. São codificadas no gene *blaZ*, geralmente localizado em plasmídeos, e tem sua regulação controlada pelos genes *blaR1* (antirrepressor) e *blal* (repressor)⁸. O gene *blal* codifica um repressor proteico que bloqueia o acesso da RNAPolimerase ao sítio promotor de *blaZ-blaR1-blal*. Na presença de penicilina, a proteína transmembranar codificada por *blaR1* cliva seu domínio citoplasmático, o qual funciona como uma protease e cliva o repressor *blal*. Com o sítio promotor livre, a expressão de *blaZ* pode ocorrer e, portanto, a produção das β -lactamases. *S. aureus* possuem quatro variantes do gene *blaZ*, que são classificados de acordo com testes sorológicos e cinéticos nos tipos A - D. Esses podem estar localizado em elementos móveis, como transpósons, sequências de inserção (IS) ou plasmídeos^{8, 9}.

Algumas penicilinas semissintéticas, como meticilina e oxacilina, são resistentes às β -lactamases. Para elas, o mecanismo de resistência é através de modificações no sítio alvo de ação do β -lactâmico, as PBPs⁷. As PBPs são enzimas localizadas na membrana citoplasmática que catalisam as ligações cruzadas da camada de peptideoglicana para síntese da parede das bactérias. *S. aureus* produzem cinco tipos de PBPs: PBPs 1, 2, 3, 3' e 4. Nas estirpes resistentes a meticilina (MRSA), ocorre produção de uma PBP alterada, a PBP2a ou PBP2', que possui baixa afinidade pelos β -lactâmicos. A produção da PBP2a está relacionada a aquisição do gene *mecA*, que é ausente em *S. aureus* susceptíveis à meticilina¹⁰.

O gene *mecA* está contido no elemento genético móvel, o cassete SCCmec (Staphylococcal Cassette Chromosome mec). Um cassete de gene consiste de uma região ORF (sequência de nucleotídeos com potencial codificador) e um sítio específico de recombinação. Um cassete de gene não possui um promotor então para ser expresso precisa estar integrado a um integron. Essa integração é reversível e controlada pela enzima *ccr* (cassette chromosome recombinase). O cassete SCCmec também contém os genes que regulam a expressão de *mecA*: *mecR1* (antirrepressor) e *mecI* (repressor)^{11, 10, 6}.

Os glicopeptídeos, assim como os β -lactâmicos, também atuam impedindo a formação da parede celular bacteriana. Nos *S. aureus* a síntese da parede celular inicia no citoplasma com a formação de um precursor: o ácido N-Acilmurâmico ligado a um pentapeptídeo (L-Alanina, D-Isoglutâmico, L-Lisina, D-Alanina e D-Alanina). Posteriormente ocorre a ligação de N-Acetil-Glicosamina ao N-Acilmurâmico, formando a fração básica da parede celular ou peptideoglicano. A fração básica é então transferida pela transglicolase para a face externa da membrana citoplasmática onde ocorre a montagem da parede celular. O processo se completa com a transpeptidação, formação de ligações cruzadas entre as frações básicas da peptideoglicana, catalisada pela D-Alanina-carboxipeptidase e transpeptidase. A ligação cruzada consiste na perda da D-Ala terminal e na ligação de uma ponte de pentaglicina na D-Ala subterminal à L-Lis de um peptideoglicano vizinho^{12, 6}.

A vancomicina e a teicoplanina são antibióticos pertencentes à família dos glicopeptídeos, e seu mecanismo de ação consiste na ligação ao dipeptídeo D-Ala-D-Ala presente nos precursores da parede celular, impedindo a ação da transglicolase e a

transpeptidação¹³.

A resistência à vancomicina pode ser plena ou intermediária. *S. aureus* com resistência intermediária à vancomicina (VISA – vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*) produzem um espessamento da parede celular. Esse processo pode ocorrer pelo aumento na síntese de peptidoglicano ou pela redução das ligações cruzadas. Assim, mais resíduos de D-Ala-D-Ala estarão disponíveis para a vancomicina, que vai se ligando às camadas mais externas e não consegue alcançar os precursores na membrana citoplasmática. Com isso, novas camadas continuam sendo produzidas e as mais antigas são eventualmente eliminadas, levando consigo a vancomicina¹².

A resistência plena à vancomicina em *S. aureus* (VRSA – vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*) é caracterizada pelo fenótipo vanA presente no transpóson Tn1546 que foi adquirido por transferência horizontal de genes de um *Enterococcus* spp. O transpóson Tn1546 contém nove genes que em conjunto conferem a resistência à vancomicina: as ORF1 e ORF2 codificam as enzimas responsáveis pelos movimentos do transpóson; vanR e vanS são os genes de regulação; vanH codifica a desidrogenase responsável pela redução de piruvato a D-Lactato (D-Lac); o gene vanA produz uma enzima responsável pela ligação de D-Ala-D-Lac, que é posteriormente incorporado aos precursores da parede; vanX codifica a D,D-dipeptidase, que quebra a ligação D-Ala-D-Ala; vanY codifica a D,D-carboxipeptidase para remover resíduos de D-Ala-D-Ala da parede celular e dos precursores; e vanZ, que ainda não teve sua função completamente elucidada^{14, 15}.

A expressão do fenótipo vanA é controlada pelos genes reguladores vanS e vanR. VanS codifica uma proteína quinase transmembranar, que possui um resíduo de histidina na sua região citoplasmática. Na presença da vancomicina, a histidina é fosforilada e ativa a proteína VanR. A forma fosforilada de VanR liga-se aos promotores PRES e PREG iniciando a transcrição dos genes¹⁵.

***Streptococcus* spp.**

Streptococcus são cocos Gram positivos dispostos em pares ou em cadeias responsáveis por uma variedade de doenças em humanos, como pneumonias, bacteremias, meningites, endocardites, entre outras. A resistência do *Streptococcus pneumoniae*, ou pneumococo, aos antibióticos é mediada por mutações nos genes cromossômicos e transferida à linhagem da bactéria pela transferência vertical de genes de resistência^{5, 4, 7}.

O pneumococo possui seis tipos de PBPs (1a, 1b, 2a, 2b, 2x e 3) e o mecanismo de resistência aos β -lactâmicos consiste em alterar uma ou mais dessas PBPs para diminuir a afinidade de ligação com o antibiótico. Essas alterações ocorrerem por sucessivas mutações que podem incluir a transferência de DNA pelo processo de transformação. Nesse processo os genes que codificam as PBPs passam por recombinação genética, onde parte dos genes próprios, 20% do DNA ou 10% de aminoácidos, é substituído

por fragmentos de genes homólogos de outras bactérias, caracterizando os chamados genes mosaico^{16, 17}.

O nível de resistência aos β -lactâmicos depende da quantidade e de qual parte do gene sofre a mutação. As PBPs 1a, 2x e 2b são normalmente as mais alteradas. As mutações em 2x e/ou 2b conferem baixa resistência, enquanto que mutações em 1a conferem alta resistência, mas para ocorrerem precisam que 2x e/ou 2b já estejam alteradas¹⁸.

Os ribossomos são organelas citoplasmáticas, cuja principal função é a síntese das proteínas a partir da tradução do RNAmensageiro; são formados pelas subunidades 30S e 50S. A subunidade 50S é composta por dois tipos de RNAr, 23S e 5S, enquanto que a subunidade 30S apresenta apenas um tipo de RNAr, o 16S. A subunidade 50S é o alvo de ação dos antibióticos da família dos Macrolídeos, que atuam inibindo a síntese de proteínas. Os macrolídeos são antibióticos bacteriostáticos formados por um anel de lactona ligado a dois resíduos de açúcar. A Eritromicina foi o primeiro antibiótico do grupo e a partir dela derivaram claritromicina, diritromicina, roxitromicina, telitromicina e azitromicina^{19, 7}.

S. pneumoniae podem ser resistentes à eritromicina por dois mecanismos moleculares: metilação do ribossomo e efluxo ativo^{20, 19}. A modificação no ribossomo do pneumococo é causada por uma metiltransferase ribossômica codificada no gene *erm* (Erythromycin Resistance Methylase). Essa enzima metila a posição N-6 do nucleotídeo Adenina na posição 2058 (A2058) do RNAr 23S, que provoca uma modificação na conformação do ribossomo, diminuindo a afinidade pelo antibiótico²¹.

Os principais representantes dos genes *erm* em *Streptococcus* são *ermB* e *ermA*. O gene *ermB* foi localizado em dois transpósons, o Tn1545 e Tn917²². Sua expressão pode ser constitutiva ou induzida, apenas na presença dos macrolídeos. Na expressão constitutiva, apesar de rara, o RNAm *ermB* é ativo e traduzido na metilase que promove a alteração no ribossomo enquanto esse é sintetizado. Se a expressão depende da presença dos macrolídeos o RNAm *ermB* só se torna ativo na presença do antibiótico. Na extremidade 5' do gene *ermB* existem 14 sequências de repetições invertidas que causam a ausência da síntese da metiltransferase. Na presença da eritromicina há uma desestabilização dessas sequências permitindo a tradução do gene *ermB* ^{22, 19}.

A metilação ribossômica confere resistência também a outros antibióticos, como Lincosamidas e Estreptogramina B, caracterizando o fenótipo de resistência MLSB, que pode ser do tipo I ou tipo II. No fenótipo MLSB tipo I ocorre monometilação do nucleotídeo A2058 levando a alta resistência às Lincosamidas e baixa a moderada resistência aos Macrolídeos e Estreptogramina B. No fenótipo MLSB tipo II ocorre dimetilação e alta resistência a todos os antibióticos MLSB ²¹.

O efluxo ativo de macrolídeos ocorre pela aquisição do gene *mef* que codifica bombas de efluxo pertencentes a Superfamília Facilitadora Principal (Major Facilitator Superfamily - MFS). Inicialmente, o gene *mef* foi classificado como: *mefA* em *Streptococcus pyogenes* e *mefE* em *S. pneumoniae*, mas, devido à elevada homologia entre os dois genes *mefE* foi atribuído a mesma classe de *mefA*. As bombas de efluxo *mef* possuem

12 domínios transmembrana e utilizam energia gerada por força próton motiva para expulsar o antibiótico da célula^{23, 24}.

Os genes *mef* estão localizados em elementos genéticos distintos. O transpósom Tn1207.1 contém o gene *mefA* e oito regiões ORFs, sendo uma delas uma recombinase putativa. O gene *mefE* está localizado no elemento MEGA (Macrolide Efflux Genetic Assembly) que possui ainda cinco ORFs, mas nenhuma recombinase. Tanto o transpósom Tn1207.1 quanto o elemento MEGA não possuem gene da transposase^{25, 23}.

A presença da bomba *mef* caracteriza o fenótipo M de resistência, pois confere ao *S. pneumoniae* baixa a moderada resistência contra alguns macrolídeos, mas não afeta a ação de Lincosamidas e Estreptogramina B^{19, 23}.

As fluoroquinolonas, como esparfloxacina, a levofloxacina, a gatifloxacina e a moxifloxacina, são quinolonas que possuem em sua composição química um átomo de flúor. Os alvos principais das fluoroquinolonas são as enzimas DNA-girase, que promovem o desenrolamento do DNA durante a replicação do cromossomo bacteriano, e a topoisomerase IV, responsável por separar as moléculas de DNA após a duplicação cromossômica^{26, 27, 7}.

A resistência do *S. pneumoniae* às fluoroquinolonas é devida a mutações nas Regiões Determinantes de Resistência às Quinolonas (QRDRs), que diminuem a susceptibilidade ao antibiótico. Os genes alterados são: *gyrA* e *gyrB*, que codificam as subunidades da DNA-girase, e os genes *parC* e *parE*, que codificam as subunidades da topoisomerase IV. Essas mutações ocorrem por substituição dos aminoácidos Serina na posição 81 (Ser81) em *gyrA* por Tirosina (Tyr) ou Fenilalanina (Phe) ou Isoleucina (Ile) e Serina na posição 79 (Ser79) em *parC* por Tirosina (Tyr) ou Fenilalanina (Phe) ou Leucina (Leu)^{26, 27, 28}.

Enterococcus spp.

Os membros do gênero *Enterococcus* são bactérias Gram positivas dispostas em pares ou cadeias curtas encontradas em regiões preferencialmente ricas em nutrientes e pobres em oxigênio, como no intestino e na vagina^{4, 5}. Recentemente, os *Enterococcus* ganharam destaque pela emergência da resistência a vários agentes antimicrobianos como os β -lactâmicos, glicopeptídeos e aminoglicosídeos, além de sua resistência natural a vários antibióticos, como as cefalosporinas, trimetoprim/sulfametoxazol^{4, 29, 30}.

O mecanismo de resistência aos β -lactâmicos é estudado principalmente nas espécies *Enterococcus hirae* e *Enterococcus faecium* e consiste na produção de uma PBP de baixa afinidade para os β -lactâmicos, a PBP5, que é codificada no gene *pbp5* localizado no cromossomo bacteriano (Duez et al., 2001; Poeta et al., 2007). A expressão da PBP5 confere resistência intrínseca de baixo nível. Altos níveis de resistência são alcançados pela hiperprodução de PBP5 ou por mutações no gene *pbp5*, que diminuem ainda mais a afinidade da PBP5 para o antibiótico^{29, 31, 32}.

Das mutações identificadas no gene *pbp5*, a substituição do aminoácido Metionina na posição 485 (Met485) por Treonina (Thr) ou Alanina (Ala) tem sido considerada

responsável por altos níveis de resistência à ampicilina e diminuição da sensibilidade à penicilina. Se, posteriormente a essa mutação, ocorrer adição de Serina após a posição 466 (Ser466') ou Aspartato (Asp466'), o nível de resistência à ampicilina chega a triplicar. Outras mutações também conferem elevados níveis de resistência à ampicilina, como a substituição da Alanina na posição 499 (Ala499) ou Isoleucina (Ile499) por Treonina (Thr) e do Glutamato na posição 629 (Glu629) por Valina (Val)³².

Algumas estirpes de *Enterococcus* são capazes de produzir β -lactamases após a aquisição do plasmídeo, oriundo de *Staphylococcus*, que codifica o gene *blaZ*. Os *Enterococcus* passam então a produzir as β -lactamases constitutivamente sem a necessidade da presença dos β -lactâmicos como ocorre nos *Staphylococcus*^{29, 32}.

Enterococcus resistentes à vancomicina (VRE) sintetizam precursores de peptideoglicana de baixa afinidade aos glicopeptídeos. Foram descritos nove fenótipos de resistência aos glicopeptídeos que são designados de acordo com o gene que codifica a ligase em: VanA, VanB, VanC, VanD, VanE, VanG, VanL, VanM e VanN. O fenótipo VanC é intrínseco e confere baixo nível de resistência apenas às espécies *Enterococcus gallinarum* e *Enterococcus casseliflavus*³³.

Os fenótipos VanA, VanB, VanD e VanM trocam o dipeptídeo D-Ala-D-Ala do precursor da parede celular por D-Ala-D-Lac. VanA e VanM conferem alto nível de resistência aos glicopeptídeos, VanD nível moderado e VanB nível variável de resistência apenas à vancomicina. Esses fenótipos contêm: o gene que codifica a ligase (vanA, vanB, vanD ou vanM); vanH, que reduz o piruvato à D-lac; vanX, que codifica a D,D-dipeptidase; vanR e vanS, reguladores da expressão desses fenótipos; e o gene acessório vanY, codificando a D,D-carboxipeptidase. O fenótipo VanA possui ainda o gene vanZ e o fenótipo VanB o gene vanW que ainda não tiveram suas funções elucidadas^{34, 33, 35}.

Nos fenótipos VanC, VanE, VanG, VanL e VanN, a resistência é caracterizada pela troca do resíduo D-Ala terminal do precursor por D-Serina (D-Ser) e essa alteração confere baixos níveis de resistência aos glicopeptídeos. O conjunto de genes dos fenótipos VanC, VanE, Van G e VanN incluem: vanT, que codifica a serina racemase; a ligase (vanC, vanE, vanG ou vanN), responsável pela ligação de D-Ala-D-Ser; vanXY, codificando a D,D-carboxipeptidase e a D,D-dipeptidase, que hidrolisam e removem os resíduos de D-Ala-D-Ala da parede celular e dos precursores. Os genes do fenótipo VanL são semelhantes aos anteriores, mas a serina racemase é codificada em dois genes, vanTm e vanTr^{33, 30, 35}.

A regulação de VanC, VanE, VanL e VanN é controlada pelos genes vanR e vanS. No fenótipo VanG há um sistema regulador com os genes vanR, vanS e vanU, um regulador transcricional presente apenas nesse fenótipo; um gene vanY, codificando duas D,D-peptidases (VanYG1 e VanYG2); e vanW, que codifica uma proteína de função ainda não esclarecida^{34, 35}.

Os aminoglicosídeos são um amplo grupo de antibióticos bactericidas que apresentam em sua estrutura um anel aminociclitol e dois ou mais anéis de aminoaçúcares. Seu local alvo de ação é o sítio A da porção 16S da subunidade 30S do ribossoma bacteriano. O aminoglicosídeo pode impedir a formação do complexo 70S ou deformar

o ribossomo, que passa a adicionar aminoácidos incorretos formando proteínas anômalas^{6,7}.

O principal mecanismo de resistência de alto nível aos aminoglicosídeos é a inativação enzimática mediada pela aquisição de genes que codificam Enzimas Modificadoras de Aminoglicosídeos, as AMEs. Existem mais de 85 AMEs conhecidas até hoje e essas podem ser subdivididas em: Aminoglicosídeos Acetiltransferases (AAC), Aminoglicosídeos Adeniltransferases (ANT) e Aminoglicosídeos Fosfotransferases (APH)^{36, 37}.

As enzimas AAC catalisam a acetilação de um grupo amino do aminoglicosídeos. Esse processo envolve a ligação de acetil-CoA (cofator), do grupo amino do antibiótico e da enzima AAC, e resulta na diminuição da afinidade do aminoglicosídeos pelo seu alvo no ribossomo. A enzima ATN promove a adenilação de uma hidroxila através da reação com Mg-ATP, formando o O-adenilato de aminoglicosídeo e o quelato de magnésio de pirofosfato inorgânico. As enzimas APH promovem uma fosforilação ao adicionar um grupo β -fosforil do ATP ao grupo hidroxilo, causando uma redução da afinidade do antibiótico pelo ribossomo³⁸.

O mecanismo mediado pelas AMEs confere resistência a praticamente todos os aminoglicosídeos como estreptomicina, gentamicina, tobramicina, netilmicina, canamicina e amicacina (Zarrilli et al., 2005). A resistência de alto nível à gentamicina (HLGR) é predominantemente mediada pelo gene *aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia* que codifica a enzima bifuncional AAC(6')-APH(2''). Há outros genes que conferem resistência à gentamicina em *Enterococcus* como: *aph(2'')-Ib*, *aph(2'')-Ic* e *aph(2'')-Id*, *aph(3')-IIIa* e *ant(6')-Ia*^{39, 37}.

As AMEs mais encontradas na resistência à estreptomicina são mediada pela aquisição dos genes *aph(3')-IIIa*, *ant(6)-Ia* ou *ant(3'')-Ia*. O gene *ant(4')-Ia* codifica a enzima que inativa tobramicina, amicacina e canamicina⁴⁰.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com a descoberta do antibiótico, acreditava-se que infecções bacterianas não seriam mais uma ameaça à vida, mas logo foi possível perceber que as bactérias eram capazes de desenvolver mecanismos para se protegerem dos antibióticos. A utilização intensiva contribui para a perda da eficiência dos antibióticos no combate de infecções bacterianas. Essa questão caracteriza um problema de saúde de extensão mundial e requer atenção.

Os cocos Gram positivos podem adquirir resistência aos antibióticos por mutações cromossômicas ou pela aquisição de plasmídeos com genes de resistência. Os mecanismos descritos ao longo deste trabalho são alguns dos principais encontrados entre os cocos Gram positivos e podem ser genericamente agrupados em: Efluxo Ativo, Alteração no sítio alvo e Destruição enzimática do antibiótico.

A resistência é um processo dinâmico e sempre estará em movimento. Por isso,

estudos precisam continuar sendo desenvolvidos e estratégias de controle da evolução da resistência devem incluir alertas e a conscientização da comunidade sobre a gravidade e urgência da situação e dos riscos do mau emprego dos antibióticos.

REFERÊNCIAS

- 1- Guimarães DO, Momesso LS, Pupo MT. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. *Química Nova*. 2010; 33(3): 667-679. [acesso 25 de Fevereiro de 2017]. Disponível em <http://www.scielo.br/pdf/qn/v33n3/35.pdf>.
- 2- Center of Disease Control and Prevention. About Antimicrobial Resistance [Internet]. 2015. [cited 2017 Feb 25]. [acesso 25 de Fevereiro de 2017]. Disponível em <https://www.cdc.gov/drugresistance/about.html>.
- 3- Oliveira AL. Resistência bacteriana a antibióticos: uma análise da conduta hospitalar. *Revista Cesumar - Ciências Humanas e Sociais Aplicadas*. 2006;11(1): 59 - 69. [acesso 25 de Fevereiro de 2017]. Disponível em: <http://periodicos.unicesumar.edu.br/index.php/revcesumar/article/view/280/125>.
- 4- Rossi F, Andreazzi DB. Resistência Bacteriana: Interpretando o antibiograma. São Paulo: Atheneu; 2005.
- 5- Tortora GJ, Funke BR, Case CL. Microbiologia. Porto Alegre: Artmed; 2012.
- 6- Vermelho AB, Bastos, MCF, Sá MHB. Bacteriologia Geral. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007.
- 7- Constant JMC, Constant ABL. Antibióticos e quimioterápicos antimicrobianos. São Paulo: Sarvier; 2015.
- 8- Clarke SR, Dyke KGH. The signal transducer (BlaRI) and the repressor (BlaI) of the *Staphylococcus aureus* β -lactamase operon are inducible. *Microbiology*. 2001; 147(4) 803-810. [acesso 31 de Março de 2017]. Disponível em <http://www.microbiologyresearch.org/docserver/fulltext/micro/147/4/1470803a>.