

## BACTÉRIAS RESISTENTES AOS ANTIMICROBIANOS E A IMINENTE CRISE MUNDIAL NA BUSCA POR NOVOS ANTIBIÓTICOS.

Mykaella Joyce Silva de Araújo; Amanda Geovana Pereira de Araújo; Maria das Graças Morais de Medeiros; Carliane Rebeca Coelho da Silva; Igor Luiz Vieira de Lima Santos

(Universidade Federal de Campina Grande) mykaellajoyce@gmail.com

### Introdução

Bactérias são microrganismos procarióticos unicelulares de vida livre ou parasítica e sua morfologia pode ser multivariada como cocos, bacilos e espirilos. São organismos cosmopolitas podem ser encontrados nos mais diferentes ambientes como água, solo, ar, plantas e animais revestindo a pele, as mucosas e presentes no trato intestinal. Elas estão intrinsecamente ligadas às vidas de organismos e aos amplos ambientes em que habitam. Essas bactérias se adaptam rapidamente ao ambiente respondendo as suas mudanças, buscando sempre a sobrevivência e reprodução.

Segundo o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) de Atlanta, nos Estados Unidos, os microrganismos resistentes são aqueles que resistem a pelo menos uma classe de agentes antimicrobianos. Os antimicrobianos são substâncias naturais (antibióticos) ou sintéticas (quimioterápicos) que agem sobre os microrganismos inibindo o seu crescimento ou causando a sua destruição. Muitas vezes em tratamentos medicamentosos interrompidos o sucesso não é alcançado promovendo assim a adaptação da bactéria criando uma resistência àquela substância que foi introduzida no paciente. A resistência aos antibióticos é uma resposta biológica em consequência da bactéria se adaptar rapidamente as agressões do meio. Por esse motivo o uso indiscriminado de antibióticos é considerado um dos principais fatores que contribuem para o surgimento da resistência a essas drogas. Quanto mais se usa uma determinada droga mais pressão seletiva é imposta para a adaptação bacteriana. Técnicas de coloração e testes bioquímicos específicos são utilizados para identificar essas bactérias.

Desde que foi descoberto o primeiro antibiótico, a penicilina, até o mais recente encontrado, a medicina vem trazendo significantes melhorias na saúde da população. Entretanto, a necessidade de usar cada vez mais antimicrobianos, para produção animal e vegetal, muitas vezes trás inúmeras complicações. Tendo isso em vista a aplicação intensa na medicina e na agricultura para produção de alimentos é de suma importância, pois, tem-se percebido um aumento considerável na persistência bacteriana frente a esses antibióticos. Fármacos que há 20 anos surtiam um efeito significativo quando introduzidos em pacientes, hoje são inúteis devido à variabilidade e adaptação dos mecanismos antimicrobianos desses microrganismos. Tudo passa a depender de doses cada vez mais fortes dessas drogas para combater as bactérias. Atualmente, acredita-se que entre dez bactérias isoladas, pelo menos oito apresentam resistência a algum tipo de antibiótico conhecido.

Nessa perspectiva, algumas espécies apresentam resistência amplamente difundida, como é o caso do *Staphylococcus aureus* uma bactéria gram-positiva. As bactérias gram-negativas mais resistentes aos antibióticos são das espécies *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e as da família Enterobacteriaceae. Dentre os diferentes mecanismos de resistência descritos para microrganismos, aqueles mais importantes em bactérias gram-positivas podem ser classificados em grupos distintos: destruição do antibiótico (resistência a dalfopristina e penicilinas), enzimas catalisam a degradação do antibiótico ou modificam grupos funcionais farmacologicamente importantes presentes em sua

(83) 3322.3222

contato@conapesc.com.br

[www.conapesc.com.br](http://www.conapesc.com.br)

estrutura, criando funções inativas para o reconhecimento molecular; bombas de efluxo contínuo do antibiótico (resistência a tetraciclínas e fluoroquinolonas), genes mutantes super-expressam proteínas transportadoras de membrana responsáveis pela entrada e saída de substâncias no meio citoplasmático, fazendo com que a retirada do antibiótico para o meio extracelular seja mais rápida que a sua difusão pela membrana bacteriana, mantendo uma concentração insuficiente para atuar como bloqueador de funções celulares; e a reprogramação e modificação da estrutura-alvo (resistência a eritromicina e vancomicina), alvos macromoleculares do antibiótico, como ribossomos.

O presente trabalho tem como base a preocupação das agências de saúde governamentais do Brasil e do mundo em entender melhor os mecanismos que promovem a resistência aos antimicrobianos. Isto acaba também preocupando a população de modo geral visto que é ela a mais afetada por tais mecanismos e pela ocorrência de bactérias resistentes em hospitais, clínicas e unidades de saúde Brasil afora. O objetivo principal do trabalho é disseminar de modo claro e conciso informações sobre os mecanismos de resistência bacteriana focando particularmente em linhagens de *Klebsiella pneumoniae* e de *Staphylococcus aureus* pela sua maior incidência nos casos mundiais e devido a isto poderem ser mais facilmente identificadas em presentes e futuros casos no país.

### Metodologia

Este trabalho utilizou a metodologia sistemática de estudo exploratório qualitativo por meio de uma pesquisa bibliográfica e aplicada em diversas bases de dados de literatura recomendada. Foram pesquisados termos chaves como “*Klebsiella pneumoniae* resistance”, “bacterial” e “*Staphylococcus aureus* resistance” nos bancos de dados Pubmed e Web of Science. Após essa pesquisa inicial os artigos referentes ao tema foram selecionados para compor o quadro de elucidação atual a respeito do tema proposto. Tudo isto para manter e favorecer a aquisição de informações pertinentes e atualizadas sobre o estado da arte a respeito do tema contribuindo assim para a atualização dos conhecimentos por parte dos discentes interessados na área.

### Resultados e Discussão

Utilizando os indexadores propostos verificou-se que a pesquisa sobre esses organismos está bem avançada por possuírem 63.926 artigos versando sobre o tema *Staphylococcus aureus* resistance e 22.579 artigos sobre *Klebsiella pneumoniae* resistance.

De acordo com a ANVISA a resistência à penicilina foi detectada logo após o início de seu uso na década de 40. Essa resistência era mediada pela aquisição de genes que codificavam enzimas, inicialmente conhecidas como penicilinasas, e agora chamadas  $\beta$ -lactamases. Na década de 1950, a produção de penicilinasas pelos *S. aureus* passou a predominar nas cepas isoladas de pacientes hospitalizados. No Brasil, os índices de cepas MRSA são também bastante elevados (40% a 80%), principalmente em UTIs. Em 1992 pesquisadores americanos já relatavam que o mundo passaria por uma crise sem precedentes após as descobertas de tantas linhagens resistentes aos antibióticos desenvolvidos para combatê-las devido à alta adaptabilidade desses organismos.

Foi visto que no Brasil o primeiro caso da ocorrência de uma *K. pneumoniae* produtora de ESBLs (extended-spectrum  $\beta$ -lactamase) ocorreu em 2003 em um estudo lançado por Lincopan et al., 2005. Em 2009 pesquisadores brasileiros também relataram o primeiro caso de *Klebsiella* produtora de carbapenemases do tipo KPC-2. Os carbapenems, como o PIM e o meropenem, são usados cada vez com maior frequência no tratamento de patógenos nosocomiais gram-negativos multirresistentes, especialmente cepas que produzem ESBLs (extended-spectrum  $\beta$ -lactamase) por serem estáveis em relação a essas enzimas. Devido à alta prevalência de produção de ESBL em cepas nosocomiais a pressão seletiva infligida pelo

uso frequente de carbapenems levou a altos níveis de resistência a essas drogas entre cepas de bacilos gram-negativos (LINCOPAN et al., 2005).

Engda et al., 2018 trabalhando com um total de 384 amostras identificou que 14,8% eram Enterobacteriaceae produtoras de ESBL. Dessas 42,10% era de *K. pneumoniae*, 35,09% de *Escherichia coli* e 7,01% *Proteus mirabilis*. Nota-se então a predominância da *Klebsiella* nessas amostras da Etiópia. Todas as Enterobacteriaceae produtoras de ESBL mostraram-se resistentes à ceftriaxona, ceftazidima, cefpiroma, cefpodoxima e amoxicilina com ácido clavulânico (ENGDA et al., 2018). É importante observar essa lista porque no Brasil o medicamento amoxicilina com clavulanato de potássio é bastante recomendado no momento da constatação da pneumonia no paciente. A ausência de um teste rápido que possa detectar com eficiência linhagens resistentes poderia evitar esse tipo de erro, diminuindo principalmente o estabelecimento com maior eficiência de linhagens multiresistentes. Feng et al., 2018 estão otimizando um teste baseado em SYBR Green que é um marcador de DNA para identificar em menos de 30 minutos bactérias de crescimento rápido tais como, *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii*. A taxa de resistência encontrada por Engda et al., 2018 também foi alta para antimicrobianos não-beta-lactâmicos, como cloranfenicol (70,18%), cotrimoxazol (64,91%), norfloxacin (42,10%), ciprofloxacina (43,86%) e gentamicina (19,30%). Então se observa que linhagens de *Klebsiella* estão adquirindo resistências multivariadas aos mais diversos antimicrobianos e que podem se tornar um problema sério para os pacientes acometidos no Brasil e no mundo.

Dos diferentes gêneros de Enterobacteriaceae a: *E. coli*, é o principal agente patogênico do trato urinário com potencial septicêmico; a *K. pneumoniae* causa pneumonia lobar e frequentemente surtos em hospitais; a *P. mirabilis* causa infecções do trato urinário, infecção crônica do ouvido e septicemia; a *K. ozane* causa rinite atrófica; a *Enterobacter* provoca infecção do trato urinário e sepse; e a *Citrobacter* provoca infecção do trato urinário, sepse, infecção da ferida, osteomielite em pacientes idosos hospitalizados e meningite neonatal (ENGDA et al., 2018). Enterobacteriaceae são uma das causas mais importantes de infecções nosocomiais e adquiridas na comunidade, onde os antibióticos beta-lactâmicos são a primeira escolha para o tratamento. No entanto elas produzem ESBLs que promovem sua alta resistência aos antibióticos comumente receitados. Mas não só as enterobactérias que estão associadas a uma alta frequência de ocorrência principalmente em ambiente hospitalar.

O surgimento de patógenos bacterianos no ambiente hospitalar está associado ao aumento das infecções nosocomiais. O *S. aureus*, do Filo firmicutes, também é uma bactéria responsável por uma ampla variedade de enfermidades infecciosas, tratando-se de um patógeno gram-positivo multiresistente que está relacionado com a resistência a meticilina (MRSA), sendo causador de infecções hospitalares que a cada dia dificultam seu combate (BOADA et al., 2018). Um estudo realizado com 24.230 pacientes mostrou a ligação direta do uso de antibióticos com o isolamento de cepas resistentes de *S. aureus* nesses pacientes (TACCONELLI et al., 2008).

Linhagens de *Staphylococcus aureus* provenientes de cinco grandes hospitais de ensino e um hospital comunitário de tamanho médio localizados em partes geograficamente distantes do Brasil, no sul e sudeste (Rio de Janeiro, Niterói, São Paulo, Porto Alegre) e no norte (Manaus) foram testados para os seus padrões de resistência a antibióticos e origens genéticas. Os resultados mostraram que 85 dos 152 isolados foram identificados como *S. aureus* resistentes à meticilina (MRSA). Todos eles eram resistentes à penicilina, eritromicina, gentamicina, oxacilina e cefalotina, desses (74%) também eram resistentes ao cloranfenicol, sulfametoxazol-trimetoprim, ciprofloxacina e clindamicina e era susceptível apenas à vancomicina (TEIXEIRA et al., 1995). Isto foi relatado em 1995, sendo assim a evolução pode ter se encarregado de estabelecer novas linhagens resistentes a amplos espectros de

antibióticos até os dias atuais. Panesso et al., 2015 relatou a caracterização de um isolado de *S. aureus* resistente a meticilina e resistente à vancomicina, recuperado de um paciente no Brasil. O surgimento de resistência à vancomicina em *S. aureus* susceptível à meticilina indicaria que esse traço de resistência pode estar prestes a se disseminar mais rapidamente entre *S. aureus* e representa uma grande ameaça à saúde pública do povo brasileiro.

É de se verificar que a evolução carrega a adaptabilidade das bactérias frente às agressões do meio desde os primórdios do planeta. Essa luta pela sobrevivência acontece desde as épocas mais remotas e ainda sim permitiu a chegada e a especiação do ser humano sobrevivendo e se adaptando em conjunto com esses organismos e com o ambiente. Contudo, o uso de antibióticos indiscriminadamente pode estar contribuindo para a aceleração da evolução bacteriana enquanto os humanos não conseguem acompanhar tal velocidade devido a sua própria característica intrínseca como espécie. Seria possível que o desenvolvimento tecnológico e os tratamentos médicos modernos ao passo que promovem a sobrevivência dos seres humanos menos adaptados poderiam também estar enfraquecendo a espécie frente às agressões do meio, dentre elas as bactérias. Isto é um pensamento enigmático e problemático envolvendo tantas variáveis éticas quanto possíveis.

### Conclusões

É possível concluir com o trabalho que a população mundial passa por uma crise contra microrganismos com resistência aos antibióticos sem precedente, deixando os órgãos epidemiológicos e órgãos da saúde em alerta constante. Apesar disso, novos mecanismos baseados em engenharia genética podem contribuir substancialmente para o monitoramento e tratamento desse problema. Também é importante salientar que é indispensável que hospitais ofereçam uma assistência adequada ao paciente, diagnosticando o problema e aplicando os tratamentos apropriados com base em conhecimento e não em opinião. Portanto, é de suma importância a busca por novas drogas e mecanismos de ação e também o esclarecimento da população e dos profissionais diretamente envolvidos com o problema. Isto para tentar fazer com que os microrganismos não desenvolvam mais resistência a esses antibióticos fixando suas comunidades resistentes e agravando assim o problema.

### Referências

- BOADA, Albert et al. Previous antibiotic exposure and antibiotic resistance of commensal *Staphylococcus aureus* in Spanish primary care. **European Journal of General Practice**, v.24, n.1, p.125-130, 2018.
- ENGDA et al., Prevalence and antimicrobial susceptibility patterns of extended spectrum beta-lactamase producing *Enterobacteriaceae* in the University of Gondar Referral Hospital environments, northwest Ethiopia. **BMC Res Notes**, v.11, p.335, 2018.
- FENG, et al. A Rapid Growth-Independent Antibiotic Resistance Detection Test by SYBR Green/Propidium Iodide Viability Assay. **Front Med (Lausanne)**, n5, p.127, 2018.
- LINCOPAN, N. et al. First Isolation of Metallo- $\beta$ -Lactamase-Producing Multiresistant *Klebsiella pneumoniae* from a Patient in Brazil. **Journal of Clinical Microbiology**. v.43, n.1, p.516-519, 2005.
- MONTEIRO, J. et al. First Report of KPC-2-Producing *Klebsiella pneumoniae* Strains in Brazil. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. v.53, n.1, p.333-334, 2009.
- PANESSO, D. et al. Methicillin-Susceptible, Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus*, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v.21, n.10, p.1844-1848, 2015.
- TACCONELLI, E. et al. Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.61, p.1, p.26-38, 2008.