

# ATUALIDADES EM RESISTÊNCIA BACTERIANA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

*NEWS ON BACTERIAL RESISTANCE: A LITERATURE REVIEW*

Augusto T. Troncoso<sup>1</sup>; Guilherme A. de B. C. de Alencar<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Aluno do Curso de Graduação do Unifeso, <sup>2</sup> Professor do Curso de Medicina do Unifeso

## RESUMO

Introdução: após anos de uso sem critérios dos antimicrobianos, as bactérias demonstraram crescente resistência a diversos fármacos, alcançando inclusive, status de atenção grave e crítica pela Organização Mundial de Saúde (OMS), pois este é um problema em potencial, com projeção de mortalidade superior a dez milhões anualmente em 2050. Objetivos: o primário é conhecer o perfil bacteriano e a evolução do nível de resistência. Secundário é o de entender quais os artificios disponíveis para combater esse problema. Métodos: Esta é uma revisão bibliográfica, na qual foram pesquisados os descritores no site DeCS.bvs.br, cujas palavras chave foram inseridas na pesquisa do acervo PUBMED ([ncbi.nlm.nih.gov/PubMed](http://ncbi.nlm.nih.gov/PubMed)), aplicando-se os filtros: pesquisas em humanos & artigos publicados nos últimos cinco anos. Assim se obteve um total de 35 artigos, destes, após critérios como língua em português ou inglês e possibilidade de acesso ao artigo na íntegra, restaram 15 artigos, que foram utilizados no trabalho. Houve consulta direta também à lista prioritária de bactérias resistentes segundo a OMS. Conclusão: a progressão da resistência bacteriana a diversos medicamentos, inclusive aos antibióticos de largo espectro, oferece grande risco à saúde mundial no presente e futuro, com cepas inclusive resistentes a todos os antimicrobianos conhecidos pelo homem. Algumas técnicas desenvolvidas para combater esse problema carecem ainda de mais estudos, outras já estão consolidadas e merecem ser encorajadas. Este é um tema que merece atenção mundial não só pela dificuldade que oferece atualmente, mas também pela projeção de morbimortalidade pelos anos vindouros.

**Descritores:** Drug resistance; Superinfection; Therapeutics.

## ABSTRACT

Introduction: After years of criterialess use of antimicrobials, bacteria have shown increasing resistance to various drugs, even reaching critical and critical attention status by the World Health Organization (WHO), as this is a potential problem with projection. mortality rates of over ten million annually in 2050. Objectives: The primary objective is to know the bacterial profile and the evolution of the resistance level. Secondary is to understand which devices are available to combat this problem. Methods: This is a bibliographic review, in which the descriptors in the site DeCS.bvs.br were searched, whose keywords were inserted in the search of the PUBMED collection ([ncbi.nlm.nih.gov/PubMed](http://ncbi.nlm.nih.gov/PubMed)), applying the filters: searches in humans & articles published in the last five years. Thus, a total of 35 articles were obtained. Of these, after criteria such as language in Portuguese or English and the possibility of access to the full article, 15 articles remained, which were used in the study. There was also direct consultation of the WHO priority list of resistant bacteria. Conclusion: The progression of bacterial resistance to various drugs, including broad-spectrum antibiotics, poses a great risk to present and future world health, with strains even resistant to all known antimicrobials. Some techniques developed to combat this problem need further study, others are well established and deserve to be encouraged. This is a topic that deserves world-wide attention not only for the difficulty it offers today, but also for the projection of morbidity and mortality in the years to come.

**Keywords:** Drug resistance; Superinfection; Therapeutics.

## INTRODUÇÃO

A resistência antimicrobiana continua a se elevar em níveis preocupantes, enquanto os tratamentos antibióticos são desenvolvidos em um ritmo menor<sup>1</sup>. O recente uso indiscriminado de antibióticos, muitas vezes inadequados, em escolha ou dosagem, levou ao processo de "seleção" das bactérias chamadas multidrogas-resistentes (MDR)<sup>2</sup>.

Várias são as razões do uso inadequado dessas medicações, e podemos citar as três principais situações, sendo uso excessivo de antibiótico como principal causa da indução da resistência; há a subutilização/uso de subdose, além da escolha imprópria do antimicrobiano<sup>3</sup>.

Em relação ao uso excessivo das quinolonas, como na Europa, segundo o Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças, seu uso não criterioso vem associado a crescentes números de bactérias resistentes a esses medicamentos. Isso resultou em taxas crescentes de colonização e infecção por micróbios Gram positivos resistentes, como *Staphylococcus aureus* resistentes a metilina e *Clostridium difficile* em pacientes hospitalizados<sup>4</sup>.

A subutilização de antibióticos, por exemplo, nos Estados Unidos (EUA), em que até 15 a 40% dos pacientes adultos internados por pneumonia bacteriana recebem tratamento antimicrobiano atrasado ou não o recebem, é uma situação que pode levar a uma duração prolongada da doença e a um aumento da taxa de complicações que poderiam ter sido evitadas com o tratamento antimicrobiano precoce<sup>3</sup>.

Já o emprego de antibióticos de espectro equivocado, por exemplo, administrar cefalosporinas de terceira geração em vez de macrolídeos para tratar uma infecção respiratória causada por bactérias atípicas, é uma terceira forma de induzir resistência bacteriana<sup>3</sup>.

O Centro de Controle de Doenças americano classificou esse uso indiscriminado dos antimicrobianos como "um dos problemas de saúde mais urgentes do mundo no século XXI". Atualmente, são esperadas 23.000 mortes por resistência bacteriana somente nos (EUA), por ano. A projeção da mortalidade por bactérias resistentes será de aproximadamente 10 milhões por ano em todo o mundo até 2050, superando inclusive o câncer como a principal causa de morte<sup>3</sup>.

Em 2017 a Organização Mundial de Saúde (OMS) publicou uma lista prioritária de bactérias resistentes, onde foram incluídas nas prioridades críticas, bactérias como *Acinetobacter Baumannii* Resistente à Carbapenemas (ABRC), *Pseudomonas Aeruginosa* Resistente à Carbapenemas (PARC), *Enterobacteriaceae* Resistente à Carbapenemas e às cefalosporinas de 3ª geração (família que inclui *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Protheus spp.*) (ERC)<sup>5</sup>.

Usam-se as carbapenemas, portanto como um bom parâmetro para se classificar uma bactéria como MDR, visto que as ABRC, PARC e ERC são micróbios frequentemente resistentes a diversas classes (incluindo os carbapenêmicos), com muito poucas opções restantes – e algumas vezes nenhuma - para tratamento efetivo<sup>5</sup>.

Um em terço das infecções hospitalares em cuidados intensivos é causado por esses patógenos citados como prioritários pela OMS<sup>6</sup>. Essas infecções estão associadas com maiores taxas de morbimortalidade do que infecções por outros agentes ou por cepas sensíveis, por serem de tratamento mais difícil<sup>7</sup>. Estudos de metanálise mostraram que o índice aproximado da mortalidade em pacientes infectado por ERC é de aproximadamente 40%<sup>6</sup>. O tratamento disponível hoje para essas cepas, enfrenta opções ainda mais reduzidas pela descoberta recente de uma resistência às polimixinas, gerando bactérias quase pan resistentes<sup>8</sup>.

Quanto ao aspecto financeiro, esse uso inadequado das medicações também traz consequências significativas, levando a um gasto desnecessário, por exemplo, de 1,1 bilhão de dólares apenas em tratamento de infecções do trato respiratório, com o uso de antibióticos inadequados, todos os anos. Isto sem contar também os custos indiretos do processo, como internações mais longas devido ao tratamento incorreto e outras medicações prescritas para conter os efeitos adversos que a antibioticoterapia proporciona. Já especificamente para o difícil tratamento dos patógenos resistentes, os valores atingem entre 16 e 26 bilhões de dólares nos EUA e mais do que 1,5 bilhão de euros na União Europeia (UE)<sup>3</sup>.

Para enfrentar esses problemas, medidas tradicionais de controle de infecção, como precauções de barreira, higiene das mãos, antisepsia de pacientes e assepsia ambiental, pode reduzir

a incidência de infecções nosocomiais. No entanto, diversos estudos de intervenção demonstraram que as medidas de controle de infecção por si só não impedem a disseminação de bactérias multi resistentes, uma vez que suas taxas continuam aumentando. Os programas de administração antimicrobiana (*stewardship programs*) também são críticos para obter reduções na prevalência e disseminação destas bactérias. Ainda assim, os sucessos alcançados pelos programas de administração de antimicrobianos não são completos, porque o aumento da prevalência destas bactérias leva a mais prescrições empíricas de antibióticos de amplo espectro, num ciclo de maior uso de antibióticos e maior resistência a estes. O controle da disseminação de micróbios multidrogas resistentes no ambiente da saúde exigirá abordagens novas e variadas, além das atuais administrações antimicrobianas e intervenções de controle de infecção já utilizadas<sup>9</sup>.

## OBJETIVOS

A proposta desse trabalho é a de compreender um pouco sobre a mudança do perfil bacteriano com o surgimento de cepas resistentes a antibióticos outrora muito eficazes, além do que pode ser feito na prática médica - com novos métodos ou artifícios disponíveis - para combater esse relevante problema, que se encontra em situação de progressão tanto em morbidade, quanto mortalidade.

## MÉTODOS

Esta é uma revisão bibliográfica, onde foram pesquisados os descritores no site DeCS.bvs.br, cujas palavras chave foram inseridas na pesquisa do acervo PUBMED ([ncbi.nlm.nih.gov/PubMed](http://ncbi.nlm.nih.gov/PubMed)), aplicando-se os filtros: pesquisas em humanos & artigos publicados nos últimos cinco anos. Assim se obteve um total de 35 artigos, destes, após critérios como língua em português ou inglês e possibilidade de acesso ao artigo na íntegra, restaram 15 artigos, que foram utilizados no trabalho. Houve consulta direta também à lista prioritária de bactérias resistentes segundo a OMS.

## DISCUSSÃO

De acordo com o mapeamento da OMS, as seguintes classificações foram estabelecidas:

crítica, grave e média, sendo de destaque, todos os exemplares da situação crítica (*Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*) que são resistentes às carbapenemas, e os principais da grave (*S. aureus* e *Enterococcus*), com resistência à vancomicina.<sup>5</sup> Os exemplares de classificação média, insensíveis às penicilinas, não serão abordados nesse estudo, por existirem ainda significativas opções de tratamento<sup>10</sup>.

Começando pelos três classificados como críticos pela OMS, listagem que contém ERC, PARC e ABRC, as *Enterobacteriaceae* (família de Enterobactérias, com exemplares como *Escherichia*, *Klebsiella*, *Protheus*, *Salmonella*, entre outras) produtoras de beta-lactamase de espectro estendido (ESBL), que na última década, demonstraram crescente prevalência, o induzido por um uso extensivo de carbapenêmicos, e atualmente, devido a esse uso difundido, enfrentamos uma prevalência crescente de *Enterobacteriaceae* multidrogas resistente, inclusive ao Carbapenem (ERC), particularmente entre as espécies do gênero *Klebsiella*<sup>2</sup>.

Um grande problema é que como cepas produtoras de ESBL, a maioria dos ERC abriga outros mecanismos de resistência que prejudicam a eficácia dos antibióticos mais comuns, o que significa que as cepas de KPC são comumente resistentes não apenas a todos os beta-lactâmicos e carbapenêmicos, mas também a aminoglicosídeos e quinolonas; no entanto, mais de 90% dessas cepas, permanecem suscetíveis à colistina e à tigeciclina (antibióticos mais antigos, que foram deixados de lado pela toxicidade, porém, com o avanço da resistência bacteriana, voltaram a ter um *status* relevante). Como a tigeciclina atinge concentrações plasmáticas e pulmonares baixas, seu uso é problemático em sépticos e em casos de pneumonia, restando à prática médica apenas a colistina nesses casos, a última alternativa de tratamento. Infelizmente, as cepas de *Enterobacteriaceae* estão aumentando em todo o mundo a resistência também à colistina e, portanto, estamos lidando com *Enterobacteriaceae* extensivamente resistentes a medicamentos, ou melhor, pan-medicamentos resistentes<sup>2</sup>.

De acordo com pesquisas, infecções da corrente sanguínea e outras infecções invasivas causadas por ERC estão associadas a taxas de mortalidade superiores a 40%, significativamente maiores do que as taxas de mortalidade

observadas em infecções por *Enterobacteriaceae* suscetíveis a carbapenemas<sup>2,6</sup>.

Em um estudo caso-controle, comparando dois grupos de pacientes hospitalizados sendo os primeiros infectados com *K. pneumoniae* resistente a carbapenemas (usados como casos) e o segundo, com cepas suscetíveis a carbapenemas (usado como grupo controle), pesquisadores descobriram que os pacientes que desenvolvem uma infecção por ERC podem continuar colonizados por esses patógenos até 1 ano após a alta hospitalar, com implicações epidemiológicas óbvias em instituições de longa permanência hospitalar e na comunidade<sup>2</sup>.

A colonização retal assintomática pelo multidroga resistente *Klebsiella pneumoniae* (MDR-KP) é atualmente considerado o principal reservatório para transmissão contínua e, portanto, representa um ponto chave para o controle de infecção. Por esse motivo, diversas fontes europeias recomendam fortemente a adoção de programas de culturas ativas de rastreamento com os dados de ambientes epidêmicos para cepas de MDR-KP<sup>12</sup>.

O tratamento eficaz dessas infecções é um caso complexo, visto que como já afirmado, o tratamento geralmente está limitado à colistina, gentamicina e / ou tigeciclina, lembrando que o esquema ideal para infecções causadas por bactérias produtoras de KPC ainda não foi definido por protocolos internacionais. Atualmente, existem duas polimixinas disponíveis para uso clínico, a colistina (também conhecida como polimixina E) e a polimixina B: ambas são misturas de componentes ligeiramente diferentes e a colistina é a mais utilizada, principalmente na Europa. As polimixinas nunca foram submetidas a procedimentos contemporâneos de desenvolvimento de medicamentos, ressalta-se que ainda faltam muitos dados farmacocinéticos e farmacodinâmicos sobre esses medicamentos. Em adição, como mostrado em estudos recentes, a seleção de mutantes resistentes à colistina e à tigeciclina está aumentando<sup>2</sup>.

Para evitar a propagação dessas cepas pan resistentes, estão em estudo diversas combinações, entre elas, a que mostra talvez os resultados mais significativos fossem uma associação entre colistina, rifampicina e carbapenemas, mas ainda são necessários urgentemente mais e maiores estudos para entender o melhor regime específico contra as cepas de *Enterobacteriaceae* pan resistentes<sup>2</sup>.

Outra espécie crítica que provoca preocupação no meio médico, a *P. aeruginosa* naturalmente possui diversas formas de inibir a atividade antimicrobiana. Vários estudos mostraram um aumento progressivo na prevalência de cepas de *P. aeruginosa* resistentes a medicamentos entre pacientes hospitalizados e sobremaneira entre pacientes internados na UTI. A maioria das cepas de *Pseudomonas* anteriormente "suscetíveis", agora é relatada como "resistente" à piperacilina e à piperacilina / tazobactam. Atualmente, devido à produção de betalactamase de espectro estendido, perda de poros, ou expressão da bomba de efluxo, detectou-se o surgimento de cepas resistentes a beta-lactâmicos, carbapenêmicos e inclusive colistina, no que é hoje um verdadeiro desafio em muitas UTIs em todo o mundo, as cepas de *P. aeruginosa* chamadas pan-resistentes<sup>2</sup>.

A colistina que representa a última fronteira contra muitos grupos de *Pseudomonas* resistentes a vários medicamentos, já encontra linhagens resistentes a esta medicação, nessas situações, encontramos bactérias contra as quais podemos não ter armas. Nesses casos, uma terapia combinada pode ser o único caminho a seguir. Numa situação extrema como a citada anteriormente, tenta-se uma solução empírica de combinações mais potentes de antibióticos antipseudomonais, e verificou-se que a rifampicina é sinérgica in vitro com penicilina antipseudomonal e um aminoglicosídeo contra *P. aeruginosa*. Portanto, os derivados da rifamicina justificam mais estudos clínicos como agentes antipseudomonais<sup>2</sup>.

Último exemplar dos críticos, os organismos do gênero *Acinetobacter* são reconhecidos atualmente como patógenos nosocomiais importantes e problemáticos, frequentemente causando infecções de difícil tratamento e resistentes aos antimicrobianos em pacientes comprometidos. Estudos de caso-controle mostraram altas taxas de mortalidade, aumento da duração da UTI e internações hospitalares e isso obviamente, se associa a um aumento dos custos dos cuidados associados à infecção por *Acinetobacter*<sup>2,11</sup>.

Além dos estudos que sugerem a crescente incidência de *Acinetobacter* como causa comum de infecções, particularmente pneumonia em pacientes de UTI, estudos recentes de tipagem molecular de isolados de pacientes endemicamente infectados sugerem que a mesma

cepa de uma fonte comum foi transmitida entre pacientes, o que deve levar a preocupação em todo serviço de saúde mesmo que apenas um paciente infectado por *Acinetobacter* seja internado nas instituições<sup>2</sup>.

A resistência a múltiplas drogas, definida como resistência a quase todos os antibióticos disponíveis, incluindo beta-lactâmicos, quinolonas, tetraciclina e aminoglicosídeos, é sua principal característica clinicamente relevante. A colistina e a tigeciclina continuam sendo os únicos antibióticos ativos, embora o papel da tigeciclina nas infecções graves por *A. baumannii* seja motivo de debate, novamente nos restando apenas a colistina como terapêutica nesses casos<sup>2</sup>.

Atualmente, relatos de cepas de *A. baumannii* resistentes à colistina são provenientes de muitos países em todo o mundo, sendo uma ameaça potencial, considerando que essas cepas podem ser resistentes a praticamente todos os medicamentos. A prevalência de cepas de *A. baumannii* resistentes ou semi-resistentes à colistina em alguns países tem sido relatada em até 30%. Um regime adequado para a colistina em combinação com outros medicamentos deve ser esquema obrigatório para evitar a propagação de cepas pan-resistentes de *A. baumannii*<sup>2</sup>.

Entre os listados como situação grave pela OMS, o *Staphylococcus aureus*, cuja prevalência de cepas resistentes à meticilina (MRSA), durante anos, foi limitada ao ambiente hospitalar, mas infelizmente, nos dias atuais, o MRSA é amplamente encontrado também na comunidade (CA-MRSA)<sup>2</sup>.

O seu tratamento com antibióticos sem cri-térios (sobretudo com cefalosporinas) na década de 1990 é apontado como uma das causas da emergência de cepas resistentes, como o MRSA<sup>11</sup>. O MRSA atualmente é um dos principais organismos multidrogas resistentes (MDROs) e uma importante causa de infecções em todo o mundo. Descoberto na década de 1960, tornou-se endêmico em uma gama de hospitais e outros centros de saúde em todo o mundo. Epidemiologicamente, entretanto, após crescimentos anuais constantes, os casos de infecção por MRSA entraram em queda em vários países, mesmo que em pequenas quantidades. Por exemplo, na UE, onde a porcentagem média diminuiu de aproximadamente 19% em 2012 para em torno de 17% em três anos. Pode-

mos atribuir a essa queda –em parte- o desenvolvimento de novos antibióticos com atividade contra o MRSA nas últimas décadas<sup>8</sup>.

Para as cepas MRSA ou mesmo resistente à vancomicina, uma escolha interessante é a Daptomicina, reconhecida pelas sociedades europeia e americana de infectologia como primeiro tratamento, especialmente em pacientes com infecção complicados de pele e de tecidos moles (lembrar que a Daptomicina é inativada pelo surfactante, logo, não é droga indicada quadros de pneumonia)<sup>2</sup>.

Ainda entre os Graves, há os enterococos. Essas bactérias possuem uma característica peculiar e marcante de formar biofilme e aderir a superfícies protéticas. Devemos, portanto, dar especial destaque às infecções enterocócicas em pacientes com dispositivos protéticos. Seu tratamento deve envolver substâncias como ampicilina ou glicopeptídeos, como a base no tratamento de infecções enterocócicas. Entretanto, quando é necessária uma ação bactericida rápida, como em endocardite ou sepse, deve-se associar um agente ativo da parede celular e um aminoglicosídeos ao esquema terapêutico<sup>2</sup>.

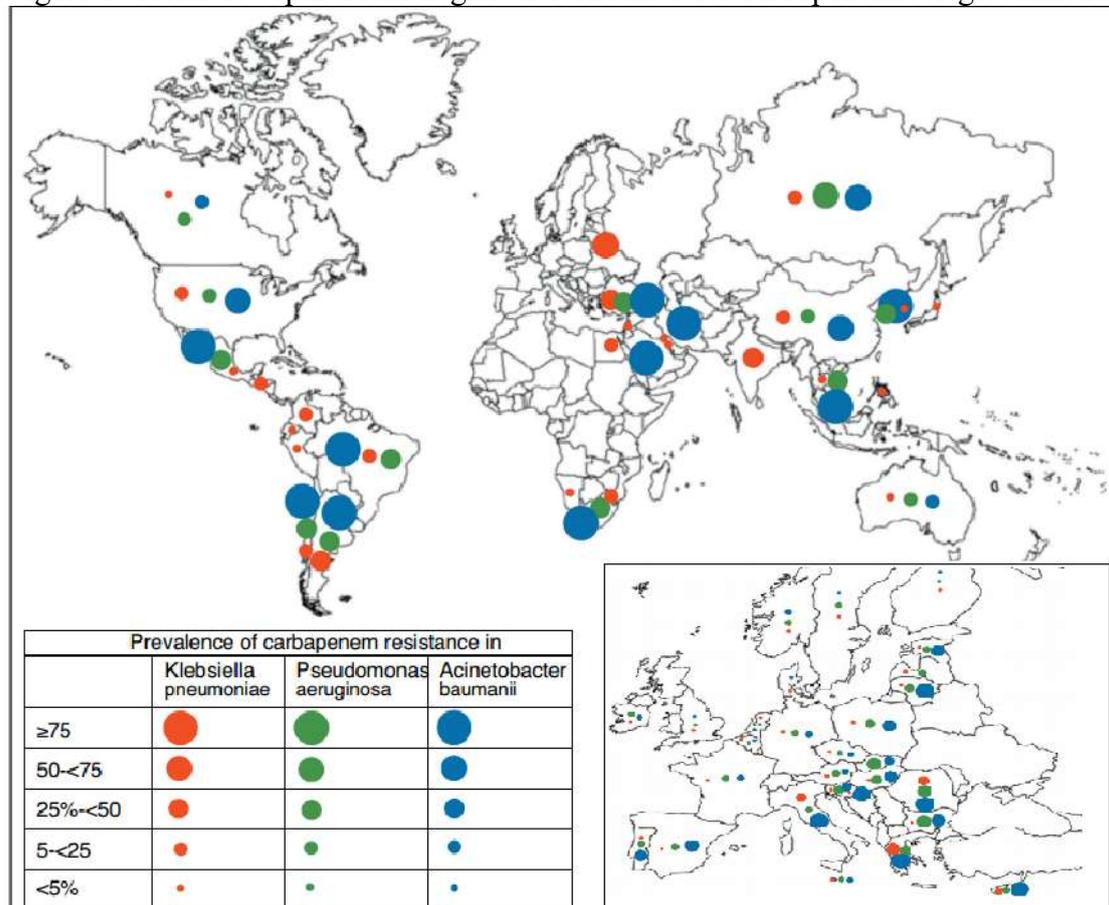
A prevalência de enterococos resistentes à vancomicina (VRE) se manteve estável na UE, abaixo de 10% em 2015. Alguns países, entretanto, apresentam aumento das taxas de resistência, o que deve ser visto com bastante preocupação, visto que diferentemente do MRSA, as opções terapêuticas a essas bactérias resistentes também a vancomicina são atualmente ainda mais limitadas<sup>8</sup>. Alternativas terapêuticas que podem ser tentadas nesse caso de resistência à vancomicina são Linezolida (exceto em casos de bacteremia ou endocardite, pela sua baixa concentração sérica), Daptomicina (estudos de prática clínica mostram evidência crescente de que doses um pouco mais elevadas que as usuais são seguras e possuem eficácia contra enterococos, ainda mais se usados em associação à ampicilina), e outros esquemas consolidados, como ampicilina, ceftriaxone em altas doses e associações entre ampicilina e gentamicina<sup>2</sup>.

Na Alemanha, dados recentes do sistema nacional de vigilância de infecções hospitalares mostraram que aproximadamente 3,5% dos pacientes em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) e 1,5% dos pacientes em enfermarias normais foram testados como MDRO-positivos, res-

salta-se que não como infecção, mas sim colonizados, juntamente a outras bactérias que normalmente compõem a microbiota. Entre as multidrogas resistentes encontradas, 80% dos casos eram MRSA e/ou VRE (Gram positivos) e 50% com bactérias Gram-negativas resistentes a penicilinas, cefalosporinas e quinolonas. Além disso, de acordo com os dados recentes do mesmo estudo, até 80% dos pacientes com resultado positivo para MDRO já estavam colonizados no momento da admissão. Dessa forma, podemos afirmar que os MDRO não são mais um problema predominantemente limitado a hospitais, e sim, infelizmente, difundido, podendo ser encontrado em ambiente ambulatorial e comunitário<sup>8</sup>.

Aprofundando um pouco na distribuição global das bactérias listadas pela OMS como de atenção crítica, podemos – resumidamente – afirmar que sua disposição encontra-se bem heterogênea, mas sempre ressaltando que os dados disponíveis, nem sempre irão retratar a real situação, visto que há defasagem de informações em diversas regiões e serviços, além de que o perfil bacteriano se encontra em permanente alteração. Os dados epidemiológicos a seguir estão embasados nas informações dos últimos anos, sobretudo entre 2012 e 2016<sup>6</sup>; sendo dispostos na figura 1.

Figura 1: Taxas de cepas Gram-negativas resistentes aos carbapenêmicos globalmente.



Taxas de resistência de patógenos Gram-negativos resistentes aos carbapenêmicos em todo o mundo. Fonte: Ursula, T. Global antimicrobial resistance in Gram-negative pathogens and clinical need<sup>10</sup>, modificado.

**Condutas alternativas da prática médica visando a redução da resistência bacteriana**

Podemos citar diversas terapêuticas alternativas e experimentais em curso, diante da sombria situação enfrentada atualmente pela antibioticoterapia; muitas destas ainda em processo inicial, com poucos casos estudados, como o transplante de microbiota fecal (FMT)<sup>13</sup>; outras mais consolidadas como os programas de uso

racional de antibióticos, conhecidos internacionalmente como os *antibiotic stewardship programs*<sup>1,3,4,5,8,9,11,12,16</sup>.

### Transplante de microbiota intestinal/fecal

Uma abordagem para restaurar uma microbiota intestinal saudável para prevenir ou limpar a colonização por MDR é particularmente atraente. Como é uma área relativamente nova, existe uma falta de conhecimento sobre quais espécies bacterianas são necessárias para a proteção, embora essa seja uma área ativa de pesquisa. Como pouco se tem certeza, opta-se pelo transplante de microbiota fecal. Esta é segundo alguns estudos, uma terapia eficaz para a infecção recorrente por *Clostridium difficile* (CDI), uma doença na qual a depleção da microbiota intestinal saudável é parte integrante da patogênese. Essa técnica envolve a administração de fezes saudáveis no intestino do paciente, no cólon (via enema ou colonoscópio) ou no intestino delgado superior (via tubo nasojejunal ou cápsulas engolidas). Um estudo apresentou resultados animadores, em que se substituíram com sucesso cepas de *C. difficile* durante infecções recorrentes ativas e refratárias a todos os outros tratamentos. O mecanismo pelo qual se reconstitui a microbiota intestinal dos pacientes tratados ainda é desconhecido<sup>13</sup>.

Como a FMT tem sido eficaz para a CDI, houve especulações de que ela também poderia trabalhar para eliminar outros patógenos MDR. Houve, na literatura médica, relatos de casos nos últimos anos, sugerindo que essa terapia também pode eliminar bactérias oportunistas resistentes a medicamentos do intestino e prevenir infecções recorrentes e difíceis de tratar<sup>13</sup>.

Entretanto, estratégias atuais de descolonização intestinal elaborados, compostos por descolonização digestiva, às vezes combinados com outras intervenções (por exemplo, isolamento do paciente, preparação do intestino, antimicrobianos sistêmicos e uso de probióticos) foram testadas para a erradicação de patógenos MDR dos pacientes. Além de pequena evidência de sucesso clínico, outros estudos revelaram que a descolonização não deve ser usada, pois não é apenas ineficaz, mas também apresenta o risco de resistência aos antibióticos associados à descolonização. Estudos recentes sugerem que uma microbiota saudável é necessária para a homeostase e recuperação intestinal, o que torna o uso de antibióticos para a descolonização ainda menos atraente<sup>13</sup>.

A FMT oferece uma abordagem totalmente nova para a descolonização intestinal. A terapia envolve a substituição da microbiota disfuncional existente de um paciente, contendo patógenos oportunistas de MDR, por uma microbiota saudável, caracterizada por altos níveis de micro-organismos normais que compõem a microbiota, exibindo níveis mais baixos de resistência a medicamentos bacterianos. Há relativamente pouca informação sobre descolonização intestinal espontânea, mas as estimativas sugerem que aproximadamente 7 a 30% dos pacientes podem sofrer erradicação espontânea de organismos MDR<sup>13</sup>.

### Espécies de oxigênio reativas (ROS)

Aqui está uma opção especialmente atraente para infecções por enterococos, cuja característica marcante é a formação de biofilme. Ainda que de administração voltada para o carreamento tópico, suas propriedades são promissoras, com atuação não apenas antibacteriana, mas também sinalizadora celular para a recuperação de tecidos. Além de serem antimicrobianos, os agentes ROS são eficazes na prevenção da formação e na interrupção do biofilme existente. Em geral, as infecções por biofilme não respondem bem aos antibióticos, embora, na tentativa de tratar essas condições, o profissional opte frequentemente por antibióticos em altas doses e por períodos prolongados, abordagem que não é muito bem-sucedida e os pacientes com infecções por biofilme tendem a se colonizar progressivamente com bactérias cada vez mais resistentes<sup>14</sup>.

Feridas, úlceras crônicas, queimaduras e outras brechas no epitélio normal da pele, ficam contaminadas com bactérias que estão presentes como colonizadores, mas que podem se tornar invasivas, causando infecção. Pode haver um estado de colonização crítica em que o biofilme bacteriano e a carga bacteriana pesada dificultam a cicatrização normal. Acredita-se que processo semelhante ocorra em tecidos moles. Os antibióticos são fracos no controle desse processo e baixas concentrações de antibiótico no biofilme ajudam a selecionar bactérias progressivamente resistentes. Isso é observado em e outras patologias de biofilme, como rinosinusite e otite crônica, bronquite crônica, fibrose cística, bronquiectasia, cistite recorrente crônica<sup>14</sup>.

A tecnologia ROS pode ser a ideal para controlar e tratar esse tipo de infecção por biofilme,

e podem ser usados topicamente no local dos biofilmes por meio de carreadores, como géis para feridas, pós-operatórios, cateteres e derivações e para muitos dispositivos protéticos. Outros carreadores possíveis de serem produzidos, envolvem via inalatória para revestir o trato respiratório em pacientes com problemas respiratórios crônicos ou em pacientes em ventilação mecânica. A lenta produção contínua de ROS por meio de tais mecanismos pode controlar a carga bacteriana e quebrar o biofilme, provavelmente reduzindo a necessidade de antibióticos e de resistência bacteriana<sup>14</sup>.

### Uso cíclico dos antimicrobianos

Esta opção terapêutica com resultados inicialmente animadores foi encorajada por muitos estudos, sobretudo em aminoglicosídeos que demonstraram redução dos níveis de resistência bacteriana, seus resultados, contudo, não foram reproduzidos em todos os ensaios, sobretudo os mais recentes.

Uso cíclico ou rotação é a substituição programada de uma classe de antibióticos (ou um membro específico de uma classe) por uma classe diferente (ou um membro específico dessa classe) que atue no mesmo espectro. A estratégia do uso cíclico de antimicrobianos é atraente, pois remove periodicamente determinadas classes ou agentes específicos que podem induzir ou selecionar resistência nos ambientes institucionais. A exposição cíclica impede o progresso da resistência por um mecanismo de “seleção” de microrganismos durante o uso de um antibiótico, e num segundo momento, a quebra da resistência criada, pela introdução de um novo antibiótico com mecanismo de ação diferente, dessa forma, “reiniciando” o perfil bacteriano daquele ambiente<sup>15</sup>.

Em estudos entre os anos de 1970 a 1990, percebeu-se que o uso predominante de amicacina em ambientes hospitalares resultou em aumento da suscetibilidade à gentamicina (resistência caiu de 12% para 6,4%) entre as bactérias Gram-negativas, num período pouco maior do que dois anos, e isso sem elevar a resistência à amicacina. No entanto, quando a gentamicina foi rapidamente reintroduzida nos próximos 12 meses, a taxa de resistência aumentou para 9,2%. Finalmente, a amicacina tornou-se novamente o aminoglicosídeo predominante nos 12

meses subsequentes, e a resistência à gentamicina caiu para 5,4%. Isto foi seguido por uma reintrodução mais gradual da gentamicina pela segunda vez, sem aumento dos níveis de resistência. Chegou-se a conclusão de que em algumas circunstâncias, a rotação de antibióticos de uma mesma classe pode acabar diminuindo a resistência bacteriana a eles<sup>15</sup>.

Entretanto, não foram todos os estudos que chegaram a essa conclusão, e inclusive, em estudos mais recentes, a técnica de rotação de aminoglicosídeos chegou a resultados diferentes, a depender da cepa em estudo. Por exemplo, um estudo envolvendo dezenas de hospitais americanos na década passada, revelou-se que à gentamicina houve uma queda de aproximadamente 50% na resistência em *P. aeruginosa*, enquanto para a *E. coli* percebeu-se um aumento na resistência da ordem de >160%. Para *K. pneumoniae* e *A. baumannii*, não se notou alteração significativa na resistência com esse procedimento<sup>15</sup>.

*Antibiotic Stewardships* (ABS) Programs/ Programas de Administração de Antibióticos

Este é o artifício mais usado e consolidado no combate à resistência bacteriana, já posto em prática há alguns anos em vários locais e apoiado por diversos estudos.<sup>8</sup> O objetivo principal dos programas de administração de antibióticos é o de se obter os melhores resultados clínicos com os menores efeitos colaterais negativos do tratamento, como a toxicidade intrínseca da medicação e a emergência de resistência bacteriana<sup>16</sup>.

Estudos demonstraram, por exemplo, que com a implementação do programa ABS, foi possível reduzir as infecções e colonização por MRSA, bactérias Gram-negativas multirresistentes e *C. difficile* em até 37, 51 e 32%, respectivamente. Essas intervenções foram especialmente eficazes nos departamentos de hematologia-oncologia. Quando os programas de ABS foram associados a condutas de controle de infecção intensificadas, as taxas de incidência do MDRO podem ser reduzidas em significativas porções de até 70%, e entre estas, se destaca a higiene das mãos, tendo o maior efeito de todas as medidas de controle de infecção<sup>8</sup>.

Para o ABS ser aplicado, é necessária uma equipe com profissionais médicos especialistas em doenças infecciosas, além de condutas rigorosas, como Auditoria e Feedback Prospectivo

(AFP), necessidade de pré-autorização para alguns antimicrobianos mais restritos. A AFP deve ser conduzida com regularidade, idealmente 3 ou mais vezes na semana por um infectologista. Os dados dos pacientes e secreções colhidas devem ser examinados, reavaliado o diagnóstico da infecção e realizadas atualizações nas prescrições, com orientação da equipe especializada. O descalonamento de antibióticos, se apropriado, é sugerido neste momento. Outra parte importante na prática dos ABS é a contínua orientação da equipe do hospital, em palestras rotineiras, com o enfoque nas condutas de controle de infecção intensificadas<sup>1</sup>.

### CONCLUSÃO

A resistência bacteriana, que no passado foi negligenciada até atingir os níveis atuais, após anos de uso equivocado na escolha ou da aplicação de subdosagens, no que é um desafio ao presente e futuro da prática médica. Esse é um problema que tende a crescer, apesar do surgimento de novos estudos. Sua previsão futura de morbimortalidade faz a OMS destacar a resistência bacteriana como situação crítica, fazendo esse assunto ser levado a sério por Governos em todos os continentes.

Com a extensão de resistência às diversas classes de antibióticos de amplo espectro, algumas medicações de décadas passadas, antes abandonados por sua toxicidade ao paciente, hoje surgem como esperança, e muitas vezes, último artifício na batalha contra os organismos multirresistentes aos antibióticos. Infelizmente, mesmo a esses antibióticos, hoje reintroduzidos à terapia, já existe resistência em torno de 10% das cepas, as chamadas superbactérias. Desenvolver novos antibióticos pode não ser o melhor planejamento, visto que o desenvolvimento de novas classes de antibióticos, ou de novos exemplares é um processo que pode custar milhões, ou até bilhões de dólares e décadas, enquanto uma nova resistência pode se desenvolver em até cinco anos.

Há, portanto novos tratamentos que podem ser considerados em associação ao esquema antimicrobiano empregado. Evidentemente que mais estudos são imprescindíveis para se recomendar com segurança algumas alternativas. Já para os programas de uso racional de antibióticos, as fortes evidências envolvidas já tornam essa prática obrigatória no combate aos organis-

mos multi drogas resistente, sobretudo se associada às demais condutas gerais, como higienização das mãos, o que pode potencializar o combate à resistência bacteriana.

### REFERÊNCIAS

1. LIU, P et al. Frequency of empiric antibiotic de-escalation in an acute care hospital with an established Antimicrobial Stewardship Program. *BMC infectious diseases*. 2016;16:751. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4795562/>
2. GROSSI, P. A.; TEBINI, A.; DALLA, D. Gasperina. Novel multidrug resistant microorganisms in critically ill: a potential threat. *Minerva anesthesiologica*. 2015;81:52-64. Disponível em: <http://www.minervamedica.it/index2.t?show=R02Y2015N01A0052>
3. VAN HOUTEN, C. B. et al. Observational multi-centre, prospective study to characterize novel pathogen-and host-related factors in hospitalized patients with lower respiratory tract infections and/or sepsis-the “TAILORED-Treatment” study. *BMC infectious diseases*. 2018;18:1-10. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6086729/>
4. PITIRIGA, Vasiliki et al. The impact of antibiotic stewardship programs in combating quinolone resistance: a systematic review and recommendations for more efficient interventions. *Advances in therapy*. 2017;34:854-865. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1007/s12325-017-0514-y>
5. GIACOBBE, Daniele Roberto; MIKULSKA, Malgorzata; VISCOLI, Claudio. Recent advances in the pharmacological management of infections due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria. *Expert review of clinical pharmacology*. 2018;11:1219-1236. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17512433.2018.1549487>
6. THEURETZBACHER, U. Global antimicrobial resistance in Gram-negative pathogens and clinical need. *Current opinion in microbiology*. 2017;39:106-112. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1369-5274\(17\)30104-2](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1369-5274(17)30104-2)
7. FISHER, Kristen et al. A prospective one-year microbiologic survey of combined pneumonia and respiratory failure. *Surgical infections*. 2017;18:827-833.

Disponível em: [https://www.liebertpub.com/doi/full/10.1089/sur.2017.111?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:cross-ref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3dpubmed](https://www.liebertpub.com/doi/full/10.1089/sur.2017.111?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:cross-ref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed)

8. LEMMEN, S. W.; LEWALTER, K. Antibiotic stewardship and horizontal infection control are more effective than screening, isolation and eradication. *Infection*. 2018;46:581-590.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6739/>

9. PETTIGREW, Melinda M.; JOHNSON, J. Kristie; HARRIS, Anthony D. The human microbiota: novel targets for hospital-acquired infections and antibiotic resistance. *Annals of epidemiology*. 2016;26:342-347.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4507/>

10. WHO/CDC/ICBDSR. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. Geneva: World Health Organization; 2017.

Disponível em: <http://www.who.int/medicines/publications/global-prioritylist-antibiotic-resistant-bacteria/en/>

11. BASSETTI, Matteo et al. Risk stratification and treatment of ICU-acquired pneumonia caused by multidrug-resistant/extensively drug-resistant/pandrug-resistant bacteria. *Current opinion in critical care*. 2018;24:385-393.

Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/MCC.0000000000000534>

12. BASSETTI, Matteo et al. Multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*: challenges for treatment, prevention and infection control. *Expert review of anti-infective therapy*.

2018;16:749-761.

Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14787210.2018.1522249>

13. MANGES, Ameer R.; STEINER, Theodore S.; WRIGHT, Alissa J. Fecal microbiota transplantation for the intestinal decolonization of extensively antimicrobial-resistant opportunistic pathogens: a review. *Infectious Diseases*. 2016;48:587-592.

Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/23744235.2016.1177199>

14. DRYDEN, Matthew. Reactive oxygen therapy: a novel therapy in soft tissue infection. *Current opinion in infectious diseases*. 2017;30:143-149.

Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/QCO.0000000000000350>

15. PITIRIGA, Vassiliki et al. The challenge of curbing aminoglycoside resistance: can antimicrobial stewardship programs play a critical role?. *Expert review of anti-infective therapy*. 2017;15:947-954.

Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14787210.2017.1382355>

16. MCKINNELL, James A. et al. Effective Antimicrobial Stewardship Strategies for Cost-effective Utilization of Telavancin for the Treatment of Patients With Hospital-acquired Bacterial Pneumonia Caused by *Staphylococcus aureus*. *Clinical therapeutics*. 2018;40:406-414.

Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149-2918\(18\)30012-2](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149-2918(18)30012-2)