



ISSN 2595-5519

BETA-LACTAMASES DE ESPECTRO ESTENDIDO (ESBL): IMPORTÂNCIA DE SUA DETECÇÃO NA OPÇÃO DE TRATAMENTOS DAS BACTÉRIAS RESISTENTES

Ana Claudia Paludo¹

Bárbara Ferreira Fernandes²

Sikiru Olaitan Balogun^{3*}

INTRODUÇÃO

Antibióticos são medicamentos utilizados para prevenir e tratar infecções bacterianas. As infecções são uma das principais causas de morte em todo o mundo em desenvolvimento. Isto é principalmente devido ao surgimento de novos agentes infecciosos e, mais especificamente, devido ao aparecimento de resistência antimicrobiana (WORTHINGTON; MELANDER, 2013).

Os mecanismos de ação dos antibióticos são variados. Os quais incluem: interferência com a síntese da parede celular; inibição da síntese de proteínas; interferência com a síntese de ácidos nucleicos; inibição de uma via metabólica e perturbação da membrana celular (SHAIKH et al., 2015).

Os β -Lactâmicos incluem os grupos das Penicilinas, Cefalosporinas, Monobactâmicos e Carbapenemos, e os seus principais mecanismos de ação é a inibição da síntese da parede celular. São os principais agentes antibacterianos utilizados em medicina devido ao seu efeito bactericida, baixa toxicidade e largo espectro de ação (MONIZ et al., 2016).

A resistência aos antibióticos se desenvolve como uma natural consequência da habilidade da população bacteriana de se adaptar. O uso indiscriminado de antibióticos aumenta a pressão seletiva e, ainda, a oportunidade da bactéria ser exposta aos mesmos.

¹ PALUDO, Ana Claudia. Graduanda, aluna bolsista de iniciação científica, Curso de Farmácia, Faculdade do Noroeste de Mato Grosso - AJES, Avenida Gabriel Muller, 1065, módulo 1, Juína - MT. E-mail: anaclaudiapaludo@hotmail.com

² FERNANDES, Bárbara Ferreira. Graduanda, Curso de Farmácia, Faculdade do Noroeste de Mato Grosso - AJES, Avenida Gabriel Muller, 1065, módulo 1, Juína - MT. E-mail: bfernandes22@hotmail.com

³ BALOGUN, Sikiru Olaitan. Professor, Doutor, Curso de Farmácia, Faculdade Noroeste do Mato Grosso - AJES, Juína-MT. E-mail: balogun.sikiru@ajes.edu.br



Aquela oportunidade facilita a aquisição de mecanismos de resistência (DEY; RAY; HAZRA, 2015; SAMPAIO; GALES, 2016).

O uso abusivo de antibióticos na medicina humana, agricultura e veterinária está colaborando principalmente para esse fenômeno. Há um aumento preocupante da resistência a antibióticos em bactérias que causam infecções na população (SHAIKH et al., 2015). Como o uso de antibióticos está associado à seleção e surgimento de resistência, é essencial otimizar seu uso (SÁNCHEZ-FABRA et al., 2019).

Nessas perspectivas, este trabalho visa relatar as informações recentes sobre resistência aos antibióticos β -lactâmicos e o mecanismo de ação de sua resistência.

2. DESENVOLVIMENTO

O estudo trata-se de uma Revisão de literatura composta de pesquisas disponíveis em publicações nacionais e internacionais de artigos científicos.

De acordo com a vigilância da OMS dados recentes revelam sobre resistência a antibióticos de altos níveis e uma série de infecções bacterianas graves em países de alta e baixa renda (WHO, 2018). Segundo esta vigilância global (GLASS), os dados mostram uma ampla ocorrência de resistência a antibióticos entre 500.000 pessoas com suspeita de infecções bacterianas em 22 países. As bactérias resistentes mais frequentemente relatadas foram *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pneumoniae*, seguidas por *Salmonella* spp. Os pacientes com suspeita de infecções e a dimensão de bactérias resistentes a pelo menos um dos antibióticos mais usados, variou drasticamente entre diversos países - de zero a 82%. A resistência à penicilina, o medicamento utilizado por décadas em todo o mundo para tratar a pneumonia - variou de 0 a 51% entre os países que divulgaram. E entre 8% a 65% de *E. coli* relacionada a infecções do trato urinário apresentaram resistência à ciprofloxacina, um antibiótico normalmente utilizado para tratar essa condição (WHO, 2018).

A resistência a agentes antimicrobianos em Enterobacteriaceae tornou-se um problema cada vez mais relevante. Os antibióticos são amplamente utilizados em clínicas médicas e na pecuária. Há uma grande preocupação pelas altas concentrações de antibióticos que apareceram em produtos agrícolas, solo, água e até alimentos. Consistente com isso são os



isolados bacterianos resistentes aos antimicrobianos, tanto das infecções comunitárias como das adquiridas no hospital, que estão aumentando e que são frequentemente causadas por várias cepas resistentes aos medicamentos.

Os β -lactâmicos estão entre os medicamentos mais bem sucedidos no tratamento de infecções bacterianas causadas por numerosas espécies nos últimos 60 anos e representam mais de 65% do mercado mundial de antibióticos, mas têm sido afetados pelo problema do aumento clínico de resistência (WORTHINGTON; MELANDER, 2013). Os medicamentos β -lactâmicos exercem seus efeitos antibióticos imitando o substrato natural D-Ala-D-Ala da família de enzimas conhecidas como proteínas de ligação à penicilina (PBP), que são responsáveis pela ligação cruzada do componente peptidoglicano da parede celular bacteriana. (KAPOOR; SAIGAL; ELONGAVAN, 2017).

A resistência a antibióticos é a redução na eficácia de um medicamento, como antimicrobiano ou antineoplásico, na cura de uma doença ou condição. Quando o antibiótico não se destina a matar ou inibir um patógeno, o termo é equivalente a falha na dosagem ou tolerância a drogas. Mais comumente, o termo é usado no contexto de resistência que os patógenos "adquiriram", isto é, a resistência evoluiu. Quando um organismo é resistente a mais de um fármaco, diz-se que é multirresistente (SHAIKH et al., 2015).

As β -lactamases são grupos heterogêneos de enzimas capazes de inativar penicilinas, cefalosporinas e monobactames. Estas enzimas, frequentemente produzidas por bactérias Gram-negativas aeróbicas e anaeróbicas, hidrolisam o anel β -lactâmico por hidroxilação irreversível, consequentemente inativando o antibiótico (ABREU et al., 2011).

Infelizmente, no Brasil não existem programas para o controle de vigilância de resistências bacterianas e sobre os seus mecanismos, onde torna difícil uma estimativa sobre a proporção de produção de ESBL. Deste modo, com a falta de opção terapêutica e dos programas específicos, faz-se obrigada a vigilância a controlar permanentemente a evolução destas resistências e a programação de medidas que sejam eficazes para o controle da infecção, estes controles deverão ser feitos através de análises por isolamento destas β -lactamases. (MONIZ et al., 2016). De acordo com os dados disponíveis em Silva et.al, (2012), as regiões do Brasil já reportadas sobre a existência dessas resistências e estudos em relação à distribuição de ESBL em Enterobacteriaceae são as regiões Sul, Sudeste e Nordeste.



Resumidamente, as resistências antimicrobianas no Brasil de Enterobacteriaceae, é um problema muito sério e necessita de uma ação de urgência para que não tenha piora. Dessa forma, encontra-se uma necessidade de regulamentação dos antimicrobianos para todo o País, com intuito de minimizar a disseminação de bactérias resistentes e o uso indiscriminado desta classe, com base nos panoramas gerais de epidemiologia das ESBL no Brasil, enfatizando os impactos clínicos (MONIZ et al., 2016; RUGINI et al., 2015; SAMPAIO; GALES, 2016).

A exposição persistente de cepas bacterianas a uma multiplicidade de β -lactâmicos induziu produção dinâmica e contínua e mutação de β -lactamases nestas bactérias, expandindo sua atividade mesmo contra os antibióticos β -lactâmicos recentemente desenvolvidos. O tratamento desses múltiplos organismos resistentes a drogas é uma preocupação científica profunda. No nível de uma escala geográfica mais ampla, a incidência de organismos produtores de ESBL é difícil de resolver devido a várias razões, dificuldade em detectar a produção de ESBL e inconsistências no relato (SHAIKH et al., 2015).

Para realização deste trabalho foram analisados artigos, dissertações e teses de publicações nacionais e internacionais, onde apresenta relatos sobre antimicrobianos, como os β -lactâmicos, que são os principais agentes antibacterianos utilizados na medicina devido ao seu efeito bactericida e bacteriostático. O grupo de antimicrobianos classificados como β -lactâmicos possui em comum no seu núcleo estrutural o anel β -lactâmico, o qual confere atividade bactericida.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Bactérias produtoras de ESBL espalharam-se rapidamente em todo o mundo, indicando a necessidade de sistemas de monitoramento contínuo e medidas efetivas de controle da infecção. Além disso, as opções terapêuticas para infecções causadas por microrganismos produtores de ESBL estão se tornando cada vez mais limitadas. O uso de antibióticos, particularmente as oximino-cefalosporinas, e a transferência hospitalar são fatores de risco bem definidos para a aquisição de bactérias produtoras de ESBL.



REFERÊNCIAS

ABREU, A. G. et al. Nosocomial infection and characterization of extended-spectrum β -lactamases-producing Enterobacteriaceae in Northeast Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 44, n. 4, p. 441–446, ago. 2011.

DEY, D.; RAY, R.; HAZRA, B. Antimicrobial activity of pomegranate fruit constituents against drug-resistant Mycobacterium tuberculosis and β -lactamase producing Klebsiella pneumoniae. **Pharmaceutical biology**, p. 1–7, abr. 2015.

KAPOOR, G.; SAIGAL, S.; ELONGAVAN, A. Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. **Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology**, v. 33, n. 3, p. 300–305, 2017.

MONIZ, S. et al. Prevalência de β -Lactamases de espectro estendido (ESBL) e Carbapenemases (KPC) em Escherichia Coli e Klebsiella Pneumoniae no Laboratório BMAC - Análise retrospectiva de 2011 a 2015. **Acta Farmacêutica Portuguesa**, v. 5, n. 1, p. 45–51, 2016.

RUGINI, C. L. et al. Occurrence and sensitivity profile of extended spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae at a tertiary hospital in Southern Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 48, n. 6, p. 692–698, dez. 2015.

SAMPAIO, J. L. M.; GALES, A. C. Antimicrobial resistance in Enterobacteriaceae in Brazil: focus on β -lactams and polymyxins. **Brazilian journal of microbiology : [publication of the Brazilian Society for Microbiology]**, v. 47 Suppl 1, n. Suppl 1, p. 31–37, dez. 2016.

SÁNCHEZ-FABRA, D. et al. La formación de grado en enfermedades infecciosas , resistencia y uso de antibióticos desde la perspectiva de los estudiantes de Medicina. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, v. 37, n. 1, p. 25–30, 2019.

SHAIKH, S. et al. Antibiotic resistance and extended spectrum beta-lactamases: Types, epidemiology and treatment. **Biological Sciences**, v. 22, n. 1, p. 90–101, 2015.

SILVA, K. C. DA; LINCOPAN, N. Epidemiologia das betalactamases de espectro estendido no Brasil : impacto clínico e implicações para o agronegócio. **Bras Patol Med Lab**, v. 48, n. 2, p. 91–99, 2012.

WORTHINGTON, R. J.; MELANDER, C. Overcoming resistance to β -Lactam antibiotics. **Journal of Organic Chemistry**, v. 78, n. 9, p. 4207–4213, 2013.

WHO. World Health Organization. **Altos níveis de resistência a antibióticos encontrados em todo o mundo, mostram novos dados**. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/detail/29-01-2018-high-levels-of-antibiotic-resistance-found-worldwide-new-data-shows>. Acesso em: 22 abr 2019.