

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

RESISTÊNCIA A ANTIBIÓTICOS E O IMPACTO NO MICROBIOMA
INTESTINAL HUMANO

Beatriz Jabur Angelo

Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia-
Bioquímica da Faculdade de Ciências
Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

Orientador(a):
Prof.(a). Dr(a) Carla Taddei de Castro Neves

São Paulo

2019

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	3
RESUMO.....	4
1. INTRODUÇÃO	6
1.1 Panorama da resistência a antibióticos	6
1.2 Antibióticos e mecanismos de resistência	8
1.3 O microbioma humano	11
2. OBJETIVO(S).....	13
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	14
4. RESULTADOS	14
4.1 Antibióticos e resistência	14
4.2 Uso de antibióticos na agropecuária	17
4.3 Resistência a antibióticos e microbioma.....	19
5. DISCUSSÃO	24
6. CONCLUSÃO.....	29
7. REFERÊNCIAS	30
8. ANEXOS	36

LISTA DE ABREVIATURAS

ARG	Genes de resistência a antibióticos
BRA	Bactérias resistentes a antibióticos
DDD	Doses Diárias Definidas
ESBL	β - lactamases de espectro estendido
FAO	Organização das Nações Unidas para Alimentação e a Agricultura
FMT	Transplante de microbiota fecal
GAP	Plano de ação global em resistência antimicrobiana
GLASS	Global Antimicrobiological Surveillance System
HGT	Transferência Horizontal de genes
ITU	Infecção do trato urinário
MRSA	Staphylococcus aureus resistentes à meticilina
OCDE	Organização para a Cooperação Econômica e Desenvolvimento
OIE	Organização Mundial de Saúde Animal
OMS	Organização Mundial da Saúde
PC	Promotores de Crescimento
RAM	Resistência a Antimicrobianos
Sub-MIC	Concentrações sub-inibitórias mínimas
TLR	<i>Toll-Like Receptor</i>
VRE	<i>Enterococcus spp</i> resistentes à vancomicina

RESUMO

ANGELO, BJ. Resistência a antibióticos e o impacto no microbioma intestinal humano. 2009. no. f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

Palavras-chave: “*Antibiotic*”, “*Microbiota*”, “*Resistance*”, “*genes*”

INTRODUÇÃO: Embora os antibióticos apresentem importante relevância clínica, seu uso foi ampliado a um nível que levanta preocupações relacionadas ao desenvolvimento de resistência bacteriana. Com o uso comum e por vezes inadequado de antimicrobianos, a emergência de bactérias patogênicas humanas resistentes a antibióticos representa um alto risco de saúde pública. **OBJETIVO:** Analisar o impacto dos antibióticos, usados tanto na terapêutica humana como na agropecuária, no desenvolvimento de resistência e no microbioma intestinal humano. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Revisão bibliográfica com base em artigos científicos publicados nos últimos 10 anos sobre o tema proposto. A busca foi realizada dentro das bases de dados científicas, utilizando-se os termos: “Antibiotic”, “Microbiota”, “Resistance”, “genes”, “human gut microbiota”, “antibiotics in livestock”. **RESULTADOS:** (1) *Antibióticos e Resistência:* Estudos mostram que existe uma relação dose-resposta entre o uso de antimicrobianos e resistência, e é crescente a resistência a terapias mais recentes. Evidências sugerem que antibióticos em concentrações sub-inibitórias mínimas podem aumentar a taxa de desenvolvimento de resistência, o que envolve um aumento na frequência de vários processos genéticos, incluindo transferência horizontal de genes, recombinação, e mutagênese. Antibióticos excretados por humanos e animais, bem como bactérias resistentes, podem se espalhar entre ambientes e ecossistemas, e possuem o potencial de selecionar o desenvolvimento de resistência; (2) *Uso de antibióticos na agropecuária:* O uso excessivo e não controlado de antimicrobianos em animais resulta no aumento da resistência aos antimicrobianos, e este cenário gera preocupações, já que as bactérias isoladas podem ser reservatório de genes de resistência a antibióticos. A contaminação nos seres humanos pode acontecer pelo contato direto com os animais, fezes contaminadas, ou ainda pela ingestão de produtos alimentícios de origem animal. Estudos identificaram semelhanças no perfil de resistência de bactérias como a *Salmonella spp* virulenta, *Escherichia coli* e *Clostridium difficile*, entre seres humanos e animais; (3) *Resistência a antibióticos e microbioma:* Os antibióticos são capazes de alterar a composição e as funções do microbioma, e estudos apontam uma perda dramática na sua diversidade e abundância, produzindo efeitos deletérios duradouros para o hospedeiro. Os antimicrobianos selecionam cepas resistentes a medicamentos, e seu uso repetido cria um reservatório específico para o hospedeiro de genes e organismos de resistência a antimicrobianos. Acredita-se, também, que os efeitos dos antimicrobianos no microbioma afetam as respostas imunes do hospedeiro, deixando-o mais vulnerável a infecções. O desenvolvimento do microbioma nos primeiros estágios da vida é crítico para estabelecimento de saúde ao longo da vida. Estudos mostram que o uso de antibióticos afeta o perfil microbiológico do microbioma, e que a dominância de *Bifidobacterium* no intestino do bebê está relacionada a uma menor propensão de possuir genes de resistência a antibióticos. **CONCLUSÃO:** O amplo uso de antibióticos, tanto na saúde humana como animal,

impacta o desenvolvimento de resistência a antimicrobianos. A responsabilidade do controle da resistência é compartilhada entre os setores de saúde humana, animal, e meio ambiente, e uma abordagem "*One Health*" é essencial, na qual o papel do farmacêutico é fundamental. Estratégias envolvendo o microbioma humano são atrativas, entretanto mais estudos são necessários.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Panorama da resistência a antibióticos

Desde o início de sua comercialização, os antibióticos mostraram sua relevância clínica contra agentes infecciosos, salvando milhões de vidas. Entretanto, o seu uso foi ampliado a um nível que levanta preocupações. É alarmante o uso cada vez mais frequente de antibióticos de último recurso, substâncias mais tóxicas utilizadas apenas em infecções mais graves, e em casos nos quais o tratamento com outros antibióticos não foi eficaz. Desta maneira, é desencadeado um círculo vicioso no qual o uso aumentado de antibióticos e o desenvolvimento de resistência se alimentam mutuamente, levando a um cenário irreversível (LAXMINARAYAN, 2014). Tratamentos para um número crescente de infecções, incluindo infecções do trato urinário, tuberculose e gonorreia, tornaram-se menos eficazes em muitas partes do mundo, por conta da resistência a antibióticos chave (WHO, 2018).

O desenvolvimento de resistência a antibióticos por microrganismos é normal e faz parte do seu processo evolutivo, porém é acelerado pela pressão seletiva exercida pelo uso difundido de antimicrobianos (WHO, 2018). O surgimento de patógenos multidrogas resistentes gera preocupações a respeito do uso comum, e por vezes inadequado de antimicrobianos (ANDERSSON; HUGHES, 2014).

A associação entre o uso de antimicrobianos e resistência tem sido bem documentada em instalações individuais de saúde, e em diversos países (WHO, 2018). Existe uma forte associação entre os níveis de uso de antimicrobianos e o desenvolvimento de Resistência a Antimicrobianos (RAM) (WHO, 2018), e as taxas mais elevadas de resistência bacteriana parecem surgir nos países que mais consomem antibióticos (DIAS; MONTEIRO; MENEZES, 2010). Por conta desta relação, acredita-se que uma redução do consumo indiscriminado de antimicrobianos pode afetar a resistência (WHO, 2018).

A RAM é um problema complexo de saúde pública, que diz respeito não apenas ao ser humano, mas também aos animais e aos setores agrícola e ambientais. Organismos resistentes a antimicrobianos estão em todos os ambientes. Por conta da sua capacidade de se mover entre diferentes ecossistemas, a disseminação de

elementos genéticos móveis é facilitada, conferindo assim resistência a outros organismos (WHO, 2018).

Segundo o relatório da Organização Mundial da Saúde (OMS) (WHO, 2018), o custo dos cuidados de saúde para pacientes com infecções resistentes é maior do que o cuidado de pacientes com infecções não resistentes. Os motivos envolvem o aumento de complicações clínicas de pacientes hospitalizados e a prolongação do tempo de estadia hospitalar (SIQUEIRA, 2004).

Os padrões de uso inapropriado de antimicrobianos incluem o uso do tipo errado de antibiótico, de dosagem ou via de administração erradas, e pela duração inadequada, além do uso de antibióticos para tratar condições não causadas por uma infecção bacteriana. Estimativas globais detalhadas estão faltando, porém em países que fazem parte da Organização para a Cooperação Econômica e Desenvolvimento (OCDE), cerca de metade de todos antimicrobianos usados na saúde humana podem ser considerados como inadequados (WHO, 2018).

As infecções resistentes a medicamentos também podem ser um resultado de fraco acesso a antimicrobianos. Em muitos países de baixa e média renda ainda persistem altas taxas de mortalidade por doenças infecciosas, e baixas taxas de uso de antibióticos. Por conta de desigualdades de acesso, indivíduos podem não ser capazes de pagar pelo curso de tratamento completo, ou ter acesso somente a medicamentos aos quais o organismo já está resistente (WHO, 2018).

Historicamente, o desenvolvimento e uso de cada novo antibiótico foi sucedido pelo surgimento de resistência. Desde os anos 80, apenas algumas novas classes de antibióticos foram trazidas com sucesso para o mercado, sendo que a maioria ataca bactérias gram-positivas. Tem sido um grande desafio encontrar novos antibióticos ativos contra cepas resistentes de *M. tuberculosis* e bactérias Gram-negativas, as quais foram identificadas como prioritárias para pesquisa e desenvolvimento de novos antibióticos pela OMS (WHO, 2018).

A OMS reconheceu há muito tempo o problema de uso inadequado de medicamentos, incluindo antimicrobianos, e tem promovido uma gama de políticas para otimizar o uso, particularmente em países de renda média (WHO, 2018). A vigilância do consumo de antibióticos, a fim de coletar dados sobre o consumo, é essencial para o

desenvolvimento de estratégias de intervenção no combate à resistência microbiana (DIAS; MONTEIRO; MENEZES, 2010). Em 2015, a OMS lançou o sistema GLASS (*Global Antimicrobiological Surveillance System*), com o objetivo de padronizar a vigilância baseado em dados oficialmente reconhecidos e assim melhorar a compreensão da RAM (WHO, 2018).

O relatório da OMS inclui estimativas do consumo de antibióticos em 65 países, de acordo com dados coletados em 2015 pela *Metodologia da OMS para um programa global sobre vigilância do consumo de antimicrobianos*. Um dos parâmetros medidos foi o consumo total de antibióticos, em Doses Diárias Definidas (DDD), em DDD por 1.000 habitantes. O consumo geral de antibióticos nestes 65 países e áreas variam de 4,4 a 64,4 DDD por 1000 habitantes por dia. No Brasil, este número é 22.75 DDD por 1000 habitantes (WHO, 2018).

Nas Américas, a penicilina foi o grupo de antibióticos mais consumido, representando 53% do total do consumo de antibióticos no Brasil, seguido pelos macrolídeos, lincosamidas, e estreptograminas, representando 16% (WHO, 2018). De acordo com os dados do GLASS, entre os pacientes com suspeita de infecção sanguínea, a proporção que apresentava bactérias resistentes a pelo menos um dos antibióticos mais utilizados variava entre 0 e 82%, entre diferentes países. A resistência a penicilina variou de zero a 51% entre os países cujos dados foram relatados, e entre 8% a 65% de *E. coli* associadas a infecções do trato urinário apresentaram resistência à ciprofloxacina, um antibiótico comumente utilizado para tratar essa condição (OPAS/OMS BRASIL, 2019).

1.2 Antibióticos e Mecanismos de Resistência

A resistência a antibióticos é uma característica intrínseca de algumas espécies de bactéria, que possuem a capacidade em resistir à ação de certos antibióticos com base em suas características funcionais ou estruturais. A resistência pode também ser adquirida, como resultado de mutações durante a replicação celular ou indução por agentes mutagênicos, ou ainda ser adquirida a partir da aquisição de material genético

exógeno de outros microrganismos que contenham genes de resistência, e que são propagados por meio de mecanismos de transferência gênica horizontal, como a conjugação bacteriana, a transformação e a transdução (COSTA; SILVA JUNIOR, 2017).

Reconhece-se que a resistência a antibióticos, no hospedeiro ou ambiente, é gerada por mutações que são impulsionadas por pelo menos 3 forças principais, sendo elas (BECATTINI; TAUR; PAMER, 2016):

1) Reconhecimento e resposta imune. Alguns receptores Toll-like (TLRs), por exemplo, têm como alvo moléculas bacterianas que podem sofrer mutações e fornecer resistência a antibióticos;

2) Competição bacteriana intra ou interespecíes, mediada principalmente por bacteriocinas, que induz uma pressão seletiva e favorece o desenvolvimento de resistência;

3) Pressão de antibióticos exógenos, utilizados em práticas médicas ou industriais (por exemplo, na pecuária), que promovem a geração e seleção de cepas resistentes que podem se difundir rapidamente;

Os antibióticos podem ser classificados com base nos cinco tipos de mecanismos de ação descritos. São eles: Inibição da síntese da parede celular; Inibição da síntese ou dano da membrana citoplasmática; Inibição da síntese proteica nos ribossomas; Alterações na síntese dos ácidos nucleicos; Alteração de metabolismos celulares (COSTA; SILVA JUNIOR, 2017).

Os mecanismos de resistência partem destes mecanismos de ação. Os principais são:

1) Alteração da permeabilidade da membrana

A permeabilidade da membrana de bactérias gram-negativas reside na presença de porinas, que permitem a passagem de substâncias para o interior da célula (ANVISA, 2019). Modificações na estrutura e qualidade de porinas e no conteúdo de lipopolissacarídeos (LPS) alteram a permeabilidade de alguns fármacos, e a permeabilidade limitada é responsável pela resistência intrínseca à β -lactâmicos, aminoglicosídeos, cloranfenicol e fluoroquinolonas em bactérias gram-negativas (COSTA; SILVA JUNIOR, 2017; ANVISA, 2019).

2) Alteração do sítio de ação

A maioria dos antibióticos se liga especificamente aos seus alvos com alta afinidade a fim de prevenir sua atividade normal. Assim, a alteração do local-alvo onde atua determinado antimicrobiano impedindo a ocorrência de efeito, constitui um importante mecanismo de resistência. A resistência surge da habilidade das bactérias em poder adquirir um gene que codifica um novo produto resistente ao antibiótico, substituindo o alvo original.

Um exemplo é o mecanismo de resistência do *Staphylococcus aureus*, resistentes à oxacilina. Quando as bactérias apresentam mutações nos genes que codificam as proteínas ligadoras da penicilina (PBP), as proteínas produzidas são estruturalmente diferentes (PBPa2) e apresentam afinidade ao fármaco extremamente reduzida. (COSTA; SILVA JUNIOR, 2017)

3) Bomba de efluxo

O efluxo ativo, ou seja, o bombeamento ativo de antimicrobianos do meio intracelular para o extracelular produz resistência bacteriana a determinados antimicrobianos, principalmente os macrolídeos, tetraciclina e fluoroquinolonas (COSTA; SILVA JUNIOR, 2017; ANVISA, 2019).

4) Mecanismo enzimático

Segundo Costa (2016) “O mecanismo enzimático de resistência ocorre devido a inativação do fármaco a partir da produção, pela bactéria, de enzimas que degradam ou inativam o antibiótico”. Um exemplo é a produção de Beta-lactamase que hidrolisa o anel Beta-Lactâmico das penicilinas e cefalosporinas, (COSTA; SILVA JUNIOR, 2017) destruindo assim o seu local de ação com as PBPs bacterianas. (ANVISA, 2019).

Várias bactérias gram positivas e gram negativas produzem β - lactamases de espectro estendido (ESBL), codificadas por genes plasmidiais como o CTX-M, que apresenta muitas variantes e produtos de tradução muito diversos. Estas inativam as cefalosporinas de terceira geração e os monobactâmicos como ocorre em cepas de *Klebsiella pneumoniae* (COSTA; SILVA JUNIOR, 2017; ANVISA, 2019).

1.3 O microbioma humano

O termo microbioma pode ser definido como a população de microrganismos e seus elementos genéticos completos que habitam o corpo de um indivíduo, enquanto microbiota é a comunidade de microrganismos presente nos diferentes ecossistemas do corpo, sem incluir sua análise genética (KHANNA; TOSH, 2014)

O número de bactérias que habitam o corpo humano é dez vezes superior ao número de células humanas, sendo que a maioria dessas bactérias encontra-se no trato gastrointestinal humano. Trilhões de bactérias habitam o trato gastrointestinal humano, expandindo o repertório genético do hospedeiro (BECATTINI; TAUR; PAMER, 2016).

Os microrganismos que constituem o microbioma se encontram intimamente ligados à manutenção da homeostasia nos respectivos locais que colonizam. Sua distribuição, diversidade e estabilidade dependem de diversos fatores intrínsecos como a idade, genética do hospedeiro e sua resposta imunológica, e fatores extrínsecos como a umidade, acidez, temperatura, dieta, intervenções terapêuticas e stress oxidativo (GONÇALVES, 2016).

A complexidade do microbioma intestinal humano deve-se tanto a diversidade de espécies de microrganismos, como também pela forma como as espécies interagem entre si e com o hospedeiro. O microbioma intestinal é um fator chave em diversos processos fisiológicos e fisiopatológicos, e sua composição é essencial para a saúde e bem-estar do ser humano (BECATTINI; TAUR; PAMER, 2016). O microbioma apresenta função protetora do sistema imunológico, função na digestão e nutrição, e função anti-inflamatória, as quais estão sumarizadas no quadro 1.

Quadro 1 - Principais funções do microbioma

FUNÇÃO	CARACTERÍSTICAS
Função Protetora do Sistema Imunológico	<ul style="list-style-type: none">• Prevenção da colonização por microrganismos patogênicos.• Produção de mucina como barreira para a diminuição da capacidade de adesão de microrganismos patógenos.• Produção de substâncias com atividade antibacteriana (bacteriocinas) no intestino, prevenindo a colonização de patógenos.• Estimulação imunológica, conferindo ao hospedeiro proteção contra muitos patogênicos.
Função na Digestão e Nutrição	<ul style="list-style-type: none">• Controle do Apetite e Saciedade.• Produção de nutrientes e vitaminas como K e B12, ácido fólico e ácidos gordos de cadeia curta, como o acetato, propionato e butirato.• Produção de enzimas (processamento de alimentos para melhor obtenção de nutrientes e eficácia na manutenção/ reparação de tecidos e órgãos).
Função Anti-Inflamatória	<ul style="list-style-type: none">• Diminuição da expressão de citocinas pró-inflamatórias.

FONTE: Adaptado de Gonçalves (2016)

O intestino estéril do recém-nascido é colonizado imediatamente após o nascimento, a partir da mãe, e a composição do microbioma flutua com o passar dos anos. Alterações no microbioma durante esse período crítico de desenvolvimento podem

alterar permanentemente a sua composição filogenética e o resistoma associado. Existem 7 filos bacterianos predominantes: Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobactéria, Fusobacteria, Verrucomicrobia, Cyanobacteria e Actinobacteria. Destes, as espécies mais abundantes são dos filos Firmicutes (64%) e Bacteroidetes (23%) (GONÇALVES, 2016).

Os primeiros estudos microbianos foram baseados na cultura e isolamento dos microrganismos, as quais apresentavam falhas e limitações. Novas técnicas analíticas e de sequenciamento associadas à bioinformática foram desenvolvidas, a fim de aumentar a capacidade de estudo do microbioma e da microbiota, permitindo a investigações de microrganismos nos oceanos, solo, corpo humano e outros lugares (THE HUMAN MICROBIOME PROJECT CONSORTIUM, 2012). Algumas destas técnicas são a sequenciação do gene *RNA ribossomal 16S (16S rRNA)*, a metagenômica, a metatranscriptômica e a análise do viroma (GONÇALVES, 2016).

A literatura científica sobre o microbioma humano aumentou recentemente, o que demonstra a crescente percepção do papel que o microbioma desempenha na saúde e na doença humanas (KHANNA; TOSH 2014). Estudos a respeito do microbioma humano indicaram a importância do papel que os microrganismos desempenham na proteção contra patógenos, especialmente no intestino (WONG; SANTIAGO 2017). O microbioma confere ao hospedeiro proteção contra patógenos, um fenômeno conhecido com resistência à colonização, o qual pode ser prejudicado pelo tratamento com antibióticos (BECATTINI; TAUR; PAMER, 2016).

2. OBJETIVO(S)

O objetivo da revisão bibliográfica em questão é analisar o impacto dos antibióticos, usados tanto na terapêutica humana como na agropecuária, no desenvolvimento de resistência e no microbioma intestinal humano, além de levantar dados sobre a presença de genes de resistência no microbioma. Com base nestes dados, o trabalho visa discutir a relevância do tema e a importância de estratégias, para combater a resistência a antibióticos.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão bibliográfica com base em artigos científicos publicados nos últimos 10 anos (2009-2019) sobre o tema proposto. A busca foi realizada dentro das bases de dados científicas como PubMed, Web of Science, SciELO e Google Scholar, utilizando-se os termos: “Antibiotic”, “Antimicrobial”, “Microbiota”, “Resistance”, “genes”, “human gut microbiota”, “antibiotics in livestock”. As bases de dados escolhidas estão disponíveis para uso de toda a comunidade da Universidade de São Paulo (USP) no formato de texto completo.

Foram selecionados os trabalhos que se enquadravam nestes três tópicos principais, para elaboração da revisão bibliográfica: 1) O impacto do uso de antibióticos no desenvolvimento de bactérias resistentes a antibióticos; 2) O impacto do uso de antibióticos na agropecuária; 3) Influência do uso de antibióticos no microbioma.

4. RESULTADOS

4.1 Antibióticos e resistência

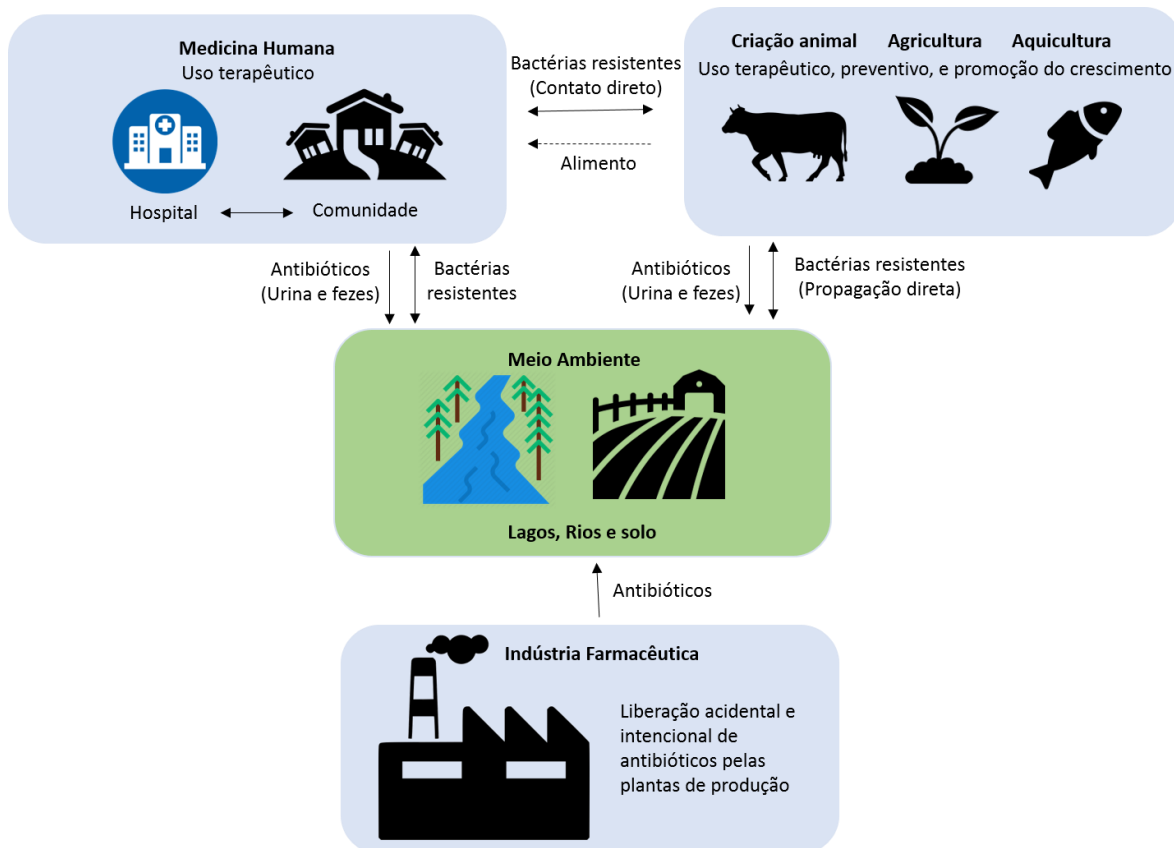
O entendimento do impacto dos tratamentos antimicrobianos é importante tanto no nível do paciente, permitindo a personalização do manejo clínico, como no nível populacional, providenciando meios de prever a prevalência de patógenos e a emergência de resistência (TAYLOR et al., 2018).

De acordo com Amadeu et al. (2009) vários profissionais fazem a prescrição de antibióticos sem ao menos obter um diagnóstico concreto através de exames laboratoriais e se baseiam apenas em dados epidemiológicos, como por exemplo a determinação da *E. coli* como principal agente etiológico na ITU (Infecção do Trato Urinário). Um estudo realizado com pacientes de uma Clínica Pediátrica no município de Uberlândia/MG teve como objetivo analisar o perfil de sensibilidade microbiana a *E. coli* em uroculturas. Todas as cepas de *E. coli* analisadas mostraram-se sensíveis aos antimicrobianos amicacina, ceftriaxona, norfloxacino, ciprofloxacino e sulfadiazina/trimetropim. Assim, ao escolher o fármaco para tratamento, é essencial

obter informações sobre o padrão de sensibilidade do microrganismo infectante (AMADEU et al., 2009).

Dependendo da classe de antibióticos, uma fração do antibiótico administrado é excretado por humanos e animais numa forma química inalterada para a água residual, lama e esterco, terminando em ambientes externos e produtos alimentícios, onde eles podem continuar a exercer seus efeitos. Desta maneira, antibióticos e as bactérias resistentes a antibióticos podem se espalhar entre ambientes e ecossistemas, e concentrações subletais possuem o potencial de selecionar resistência e gerar variedade genotípica e fenotípica (Figura 1) (ANDERSSON; HUGHES, 2014).

Figura 1 - Ecologia dos antibióticos e resistência a antibióticos.



FONTE: Adaptado de Andersson; Hughes (2014)

De acordo com Andersson e Hughes (2014), evidências recentes sugerem que a exposição frequente das bactérias a concentrações subinibitórias de fármacos (MIC)

possuem um importante papel na evolução da resistência a antibióticos. Tradicionalmente tem-se assumido que a seleção de bactérias resistentes ocorre apenas em concentrações de antibióticos entre a MIC da população suscetível do tipo selvagem (MIC_{susc}) e a MIC da população resistente (MIC_{res}), pela hipótese da “janela seletiva mutante”.

Recentemente, tem-se discutido também a influência das concentrações inferiores à MIC. Evidências sugerem que vários antibióticos em concentrações subMIC podem aumentar a taxa de desenvolvimento de resistência, o que envolve um aumento nas taxas e na frequência de vários processos genéticos, incluindo HGT, recombinação, e mutagênese (ANDERSSON; HUGHES, 2014).

No contexto das doenças respiratórias, há evidências de que o uso cada vez mais intensivo de antibióticos possa contribuir no aumento da prevalência de micobactérias não tuberculosas (TAYLOR et al., 2018). Em pacientes com doença respiratória crônica, o impacto do uso de antibióticos também se reflete na frequência crescente de organismos resistentes a vários medicamentos. Há uma estimativa de que 25 a 45% dos pacientes adultos com Fibrose Cística sejam cronicamente infectados por bactérias resistentes a vários medicamentos (LECHTZIN et al., 2006). Um exemplo são os isolados de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA) derivados de Fibrose Cística, que mostram uma crescente resistência a terapias mais recentes, incluindo linezolida, ceftarolina e tigeciclina, como resultado de exposições frequentes e prolongadas aos antibióticos (TAYLOR et al., 2018).

Muitos estudos têm focado em avaliar o impacto da dose, do intervalo, e da duração de tratamento com antimicrobianos no desenvolvimento de resistência (CATRY et al., 2018). Um estudo retrospectivo multicêntrico feito por Catry et al. (2018) com idosos Belgas (>64 anos) teve como objetivo estudar a influência de diferentes variáveis da prescrição de antimicrobianos no desenvolvimento de resistência em *E. coli* isolada de amostras de urina. Analisou-se o histórico de consumo de antimicrobianos, expressado como Dose Diária Definida (DDD), e os resultados de suscetibilidade a antimicrobianos foram obtidos a partir do teste do disco de difusão de Kirby Bauer. Os resultados obtidos de 7397 isolados de 5650 pacientes mostraram uma relação dose-resposta entre o uso de antimicrobianos e resistência em uropatógenos de adultos mais

velhos. Este estudo também demonstrou, pela primeira vez em isolados clínicos humanos, que a rota oral de administração de antibióticos está associada a uma maior probabilidade de resistência quando comparada com a via parenteral, em condições nas quais o número de prescrições (cursos semanas) seja inferior a 10.

4.2 Uso de antibióticos na agropecuária

Os antimicrobianos são utilizados para tratamento e prevenção de infecções bacterianas na medicina veterinária, e também são adicionados às rações de animais em doses subterapêuticas para promover crescimento e eficácia alimentar. Glicopeptídeos como a *avoparcina* foram usados amplamente na Europa como promotores de crescimento (PC), e vários autores sugeriram que estes tais antimicrobianos eram os responsáveis pelo desenvolvimento de *Enterococcus spp* resistentes à vancomicina (VRE) em animais e posteriormente em seres humanos (ARIAS; CARRILHO, 2012).

Os antimicrobianos usados em animais pertencem essencialmente às mesmas classes de antimicrobianos usados em seres humanos. A emergência de bactérias resistentes em animais por conta do uso clínico dos antimicrobianos começou a ser descrita em 1970, mas os dados disponíveis sobre o assunto ainda eram escassos. Existem inúmeros exemplos do aumento da resistência aos antimicrobianos em veterinária, em diversas espécies animais. Este cenário gera preocupações, já que muitos dos microrganismos apresentam resistência aos antimicrobianos de uso humano e as bactérias isoladas podem ser reservatório de genes resistentes (ARIAS; CARRILHO, 2012).

Segundo Arrias, Carrilho (2012), as principais bactérias de interesse clínico são: *Salmonella spp.*, *Salmonella Typhimurium*, *Campylobacter spp*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus* resistente à metilina e *Enterococos*.

A contaminação por *Salmonella spp* pode acontecer através da contaminação das carnes no abate pelas bactérias do trato intestinal. A infecção dos humanos pode acontecer pelo contato direto com os animais, fezes contaminada, ou ainda pela ingestão de produtos de origem animal como carne e ovos . Outra importante fonte de transmissão é a dos animais de fazenda aos seus tratadores e veterinários, e também dos animais

de companhia aos seus proprietários. Esporadicamente ocorrem surtos epidêmicos de *Salmonella spp* virulenta, e o mesmo fagotipo com perfil idêntico de multirresistência é identificado em seres humanos e animais de produção (ARIAS; CARRILHO, 2012).

A *E. coli* é uma bactéria que apresenta diversos sorotipos, sendo alguns especialmente patogênicos. Ao analisar amostras fecais de perus e suínos, foi constatada transferência de amostras de *E. coli* resistentes à ciprofloxacina entre os animais e os fazendeiros; o mesmo ocorreu com amostras resistentes à tetraciclina entre frangos e seres humanos (VAN DEN BOOGARD et al., 2000).

O *Clostridium difficile* possui diferentes linhagens, como a RT027, associada a hospitais, e a RT078, isolada de humanos e animais de fazenda. Seu surgimento como patógeno diarreico humano significativo está associado à produção de esporos transmissíveis, aquisição de genes de resistência antimicrobiana (ARGs) e fatores de virulência (KNETSCH et al., 2017) .

Análise a partir de ferramentas padrão de genotipagem, foram identificadas similaridades genéticas entre cepas de *C. difficile* RT078 humanas e animais, aumentando a possibilidade de transmissão zoonótica. Assim, a propagação bidirecional de *C. difficile* RT078 entre animais de fazenda e humanos pode representar uma rota não apreciada disseminando genes de resistência antimicrobiana entre humanos e animais (KNETSCH et al., 2017).

Um estudo feito por Knetsch et al. (2017) analisou coleções de *C. difficile* RT078 do mundo todo, sendo 183 cepas derivadas de seres humanos, 59 de animais (porcos, gado, cavalos e aves), 4 de alimentos e 1 de uma amostra ambiental. A partir da análise do sequenciamento genético, foram identificados exemplos de propagação de humano para humano e de animal para animal e fortes evidências da disseminação bidirecional de *C. difilile* RT078 entre animais e humanos através da filogenia. Foi identificada uma alta porcentagem de elementos móveis, incluindo genes de resistência antimicrobiana. O mais comum foi o *cdeA*, um conhecido transportador multidrogas, codificado em todas as cepas.

O uso excessivo e não controlado de antimicrobianos em animais tem consequências na saúde pública, tendo transformado a resistência aos antimicrobianos em um preocupante problema global. Há diversos meios de transmissão de genes de

resistência do animal para o homem, como por exemplo o contato direto com animais e fezes, ingestão de alimentos, e água (GASTALHO; SILVA; RAMOS, 2014).

Na aquicultura, os antimicrobianos têm sido utilizados com o objetivo de matar ou inibir o crescimento de microrganismos e combater a mortalidade excessiva dos peixes. A exposição a antibióticos em concentrações sub-inibitórias também pode levar ao aparecimento de resistência, tanto em bactérias comensais do intestino humano como em bactérias dos peixes e aquáticas, sendo possível a disseminação de genes de resistência em diversas populações bacterianas (GASTALHO; SILVA; RAMOS, 2014). Há um aumento da incidência de resistência antimicrobiana de *Aeromonas spp.*, isolada em ambientes de aquicultura (GASTALHO; SILVA; RAMOS, 2014), e tem sido documentado que bactérias patogênicas de peixes, como a *Aeromonas ssp.*, são capazes de transmitir genes de resistência a antibióticos a outros agentes patogênicos, como a *E. coli* (CABELLO, 2006).

Desta maneira, o uso de antimicrobianos em aquicultura fornece as condições para o aparecimento de bactérias resistentes aos antibióticos, apresentando relevantes riscos para a saúde pública relacionados a disseminação de estirpes bacterianas resistentes a antimicrobianos e genes de resistência, e transferência de resíduos de antimicrobianos de peixes e ambiente para humanos através da cadeia alimentar (GASTALHO; SILVA; RAMOS, 2014).

4.3 Resistência a antibióticos e microbioma

É reconhecido que o uso de antibióticos é o principal fator que leva a disseminação de bactérias resistentes e de genes de resistência (JERNBERG et al., 2010). Segundo Martinez (2009), o uso intenso de antimicrobianos, tanto em hospitais como na agricultura, leva à liberação de antimicrobianos e genes de resistência no ambiente, o que pode influenciar a população de microrganismos destes locais. O microbioma intestinal humano é um importante reservatório de genes de resistência a antibióticos, e a transferência de genes entre as bactérias, juntamente com a alta diversidade de genes de resistência na microbiota, contribui para a emergência de bactérias patogênicas humanas resistentes a antibióticos, o que representa um alto risco de saúde pública (HU et al., 2013).

Os antibióticos são capazes de alterar a composição e as funções do microbioma, degradar seus os efeitos protetores e desta maneira podem produzir efeitos deletérios duradouros para o hospedeiro (BECATTINI; TAUR; PAMER, 2016). Os antimicrobianos também selecionam cepas resistentes a medicamentos, e seu uso repetido cria um reservatório específico para o hospedeiro de genes e organismos de resistência a antimicrobianos, além de aumentar os riscos da invasão subsequente do microbioma por patógenos (RELMAN; LIPSITCH, 2018).

Um estudo documentou que voluntários saudáveis tratados por 1 semana ou menos com antibióticos relataram efeitos no microbioma que persistiu de seis meses a dois anos após o tratamento, incluindo uma perda dramática na diversidade, bem como insurgência de cepas resistentes a antibióticos e supra-regulação de genes de resistência a antibióticos (ARGs) (JEMBERG, 2007).

Acredita-se que os efeitos dos antibióticos no microbioma sejam dependentes da idade, e que se acumulem ao longo do tempo, à medida que o número de exposições a antibióticos aumenta (RELMAN; LIPSITCH, 2018). Entretanto, segundo Nogacka et al. (2017), o papel da idade e de exposições passadas a antibióticos no desenvolvimento de resistência não são suficientemente compreendidas.

Em um estudo feito com três adultos saudáveis, não expostos a antibióticos no ano anterior, um tratamento de cinco dias de ciprofloxacina produziu alterações imediatas na estrutura do microbioma fecal, incluindo redução na abundância de aproximadamente 25-50% dos taxa bacterianos para níveis não detectado, e mudanças dramáticas nos números de *Ruminococcaceae*, *Lachnospiraceae*, e *Bacteroides* (DETHLEFSEN; RELMAN, 2010).

A microbiota é capaz prosperar na superfície da mucosa intestinal, orquestrando a fisiologia geral do tecido que se encontra embaixo. Estabeleceu-se esse conceito a partir da observação de que o tratamento com antibióticos piora a gravidade da colite induzida por DSS em camundongos, ao depletar ligantes microbianos que normalmente sinalizam através de receptores Toll like (TLRs) e funcionam para assegurar a expressão da homeostase tecidual (BECATTINI; TAUR; PAMER, 2016).

Acredita-se que os efeitos dos antimicrobianos no microbioma podem afetar as respostas imunes do hospedeiro (RELMAN; LIPSITCH, 2018). Todos os ramos do

sistema imune dependem da sua capacidade de sinalização para ter um funcionamento adequado. O LPS derivado da microbiota mantém um nível de expressão basal de RegIII- γ (Uma lectina bactericida tipo C) em células epiteliais intestinais e células de Paneth. RegIII- γ não é detectado em camundongos Germ-Free e até mesmo tratamentos de curto prazo com antibióticos altera sua expressão, deixando os camundongos suscetíveis a infecção de *Enterococcus* resistente à vancomicina (BRANDL et al., 2008).

A RAM é um grande desafio à saúde pública, e o microbioma intestinal pode abrigar ARGs mesmo nos primeiros dias de vida (ZHANG et al., 2011). O desenvolvimento do microbioma nos primeiros estágios da vida é crucial, e sua perturbação predispõe a doenças na infância e vida adulta, particularmente em casos de alergias e síndromes metabólicas (BECATTINI; TAUR; PAMER, 2016).

Segundo Korpela et. al (2016), “Pouco se sabe sobre os impactos dos antibióticos do desenvolvimento do microbioma de crianças”. Um estudo feito com crianças finlandesas identificou que o uso precoce de Macrolídeos gerou um perfil microbiológico distinto, caracterizado por uma perda de Actinobacteria e aumento de Bacteroidetes e Proteobacterias, além de uma indução de ARGs. Este perfil se correlacionou com um desenvolvimento tardio de asma e predisposição a ganho de massa corpórea associada a antibióticos. Tais resultados suportam a ideia de que o impacto no microbioma intestinal deve ser considerado na prescrição de antibióticos, sem comprometer a prática clínica (KORPELA, 2016).

Um estudo realizado por Taft et al. (2018) demonstrou que a dominância de *Bifidobacterium* no intestino do bebê durante o início da vida pode ter implicações importantes para a aquisição da resistência antimicrobiana do bebê (RAM). Isso se deve ao fato de que as espécies de *Bifidobacterium* são menos propensas a possuir genes de resistência antimicrobiana (RAM) do que outras bactérias que podem colonizar bebês. Além disso, existem evidências que *Bifidobacterium* podem reduzir a transferência de genes de resistência à beta-lactamase entre diferentes espécies de *Enterobacteriaceae*. (MOUBARECK et al., 2006) *Bifidobacterium* é historicamente a bactéria intestinal dominante em bebês em fase de amamentação, e atualmente mostra-se mais abundante em países em desenvolvimento do que em países desenvolvidos (SMILOWITZ et al., 2017).

No estudo feito por Taft et al. (2018), as amostras com alta predominância de *Bifidobacterium* apresentaram mediana de 7,5 ARGs por amostra (variação de 2 a 19), enquanto as amostras com baixa predominância apresentaram mediana de 20 ARGs por amostra (variação de 6 a 37). Amostras com alta predominância de *Bifidobacterium* no início da vida também tiveram significativamente menos ARGs transferíveis presentes.

Todas as amostras obtidas no início da vida foram examinadas utilizando o *ResFinder*, e foram identificadas 11 classes de ARGs presentes: aminoglicosídeo; beta-lactama; fluoroquinolona; fosfomicina; macrólido, lincosamida e estreptogamina B (MLS); fenicol; sulfonamida; tetraciclina; trimetoprim; glicopeptídeo; e nitroimidazol. Todas as 11 dessas classes estavam presentes nas amostras com baixo teor de *Bifidobacterium*, mas apenas 9 das classes estavam presentes nas amostras com alto teor (TAFT et al., 2018).

O estabelecimento de um microbioma saudável na infância é crítico para estabelecimento de saúde ao longo da vida (SMILOWITZ et al., 2017). Como o microbioma intestinal pode servir como um reservatório de RAM para patógenos e os bebês são vulneráveis a uma variedade de doenças infecciosas, é de extrema importância reduzir os níveis de RAM em crianças (TAFT et al., 2018). O estudo realizado por Taft et. al (2018) sugere que crianças com o microbioma dominado por *Bifidobacterium* apresentem um menor risco de doenças relacionadas a RAM, embora estudos adicionais sejam necessários.

Intervenções probióticas seriam uma alternativa para aumentar os níveis de *Bifidobacterium* e potencialmente reduzir RAM em crianças. Um ensaio clínico recente realizado nos Estados Unidos avaliou o resultado da suplementação de lactentes com um probiótico de uma subespécie de *Bifidobacterium*, a *B. infantis*, capaz de consumir HMO (Human Milk Oligosaccharides). A suplementação demonstrou segurança e boa tolerabilidade, e uma colonização duradoura no bebê. (SMILOWITZ et al., 2017)

No contexto das doenças respiratórias, acredita-se que é importante entender o impacto da exposição antimicrobiana no microbioma das vias aéreas dos pacientes, entretanto caracterizar esse processo permanece desafiador (TAYLOR et al., 2018). Segundo Taylor et al (2018), a ausência de estratégias adequadas para determinar o

impacto dos antibióticos limita nossa compreensão de como as terapias amplamente utilizadas afetam a complexa microbiota do trato respiratório.

Os padrões de abundância e diversidade de ARG no microbioma intestinal varia de acordo com o uso de antibiótico entre populações. Em um estudo feito com 252 amostras fecais de 207 indivíduos que moravam nos Estados Unidos, Dinamarca e Espanha, os genes de resistência para antibióticos na criação animal foram mais abundantes do que os genes dos antibióticos não usados em animais. Além disso, os genes de resistência foram mais abundantes para antibióticos introduzidos no mercado há mais tempo, do que para os antibióticos comercializados recentemente. Os determinantes de resistência a antibióticos persistiram na flora intestinal humana por pelo menos um ano, o que mostra que os resultados são robustos ao longo do tempo (FORSLUND et al., 2013).

Comparações entre populações culturalmente e geneticamente distintas sugerem que o resistoma intestinal varia não apenas na qualidade e uniformidade dos ARGs, mas também na diversidade genética dentro das famílias de ARG. Esses padrões de resistoma específicos da população aumentam a possibilidade de herança através das gerações (RELMAN; LIPSITCH, 2018). Apesar do conhecimento acumulado sobre o desenvolvimento e estabelecimento da microbiota intestinal, seu papel como reservatório de resistência a múltiplos medicamentos ainda não é bem conhecido. Um estudo feito com 147 mães Norueguesas e seus bebês demonstrou que as abundâncias de integrons classe 1 nas amostras fecais dos bebês se correlacionaram com a abundância em suas mães, mas não com o uso de antibióticos, e persistiram nos dois primeiros anos de vida. A natureza persistente dos integrons na microbiota intestinal do bebê o torna um potencial reservatório de resistência a múltiplos medicamentos (RAVI et al., 2015).

Bactérias podem trocar ARGs por meio da transferência horizontal de genes (HGT), que pode se dar por meio da Transformação, Conjugação, e Transdução. A HGT pode ocorrer entre microrganismos, entre bactérias do ambiente, ou entre ambas, e é reconhecido que ocorre em altas taxas entre as bactérias intestinais. Os três mecanismos de HGT podem ser estimulados pela exposição a antibióticos, permitindo com que os genes de ARGs se espalhem mais rapidamente tanto no intestino, como no ambiente (BECATTINI; TAUR; PAMER, 2016).

De acordo com Relman; Lipsitch (2018), a partir do entendimento das condições que levam à mobilização e transferência horizontal de ARGs no microbioma intestinal, novas abordagens podem ser projetadas para reduzir a RAM. A análise dos medicamentos e estados inflamatórios extraordinariamente potentes no estímulo de HGT, e das espécies ou cepas que servem como doadores e receptores de ARG mais potentes, podem ser utilizados para avaliar o perfil de risco dos pacientes e otimizar o tratamento.

5. DISCUSSÃO

Considerando que a resistência a antimicrobianos (RAM) é um processo natural, é esperado um certo grau de desenvolvimento de resistência a todos os antimicrobianos, mesmo com a otimização dos tratamentos (WHO, 2018).

Entretanto, considerando a extensão da resistência que tem-se atualmente, a transferência de genes de resistência, e ainda o impacto no microbioma, são necessárias ações para auxiliar a superar este problema. Algumas políticas já estão sendo criadas, como é o caso do Plano de Ação Global da Organização Mundial da Saúde (OMS) para combater a AMR, e o farmacêutico tem sido envolvido cada vez mais na criação destas políticas, contribuindo com a sua experiência (FIP, 2015).

O aumento no comércio e na mobilidade humana, provocados pela globalização, também influenciam a RAM. Um exemplo recente é o gene resistente a metalo- β -lactamase de Nova Délhi (NDM), detectado em um paciente tratado em um hospital em nova Délhi, na Índia, e posteriormente repatriado para a Suécia. Ele se espalhou rapidamente por toda a Europa, África, Ásia, Austrália, e acredita-se estar presente em países de todo o mundo (ECDC, 2011).

A necessidade de otimizar o uso de antibióticos e tomar medidas coletivas com relação a AMR foi reconhecida pelos líderes do mundo na Assembleia Geral das Nações Unidas em 2016. Tendo em vista este cenário e a preocupação quanto ao crescimento da resistência a antibióticos, foi criado um plano de ação global em resistência antimicrobiana (GAP). Seu principal objetivo é garantir o tratamento bem sucedido e prevenção de doenças infecciosas, com medicamentos eficazes e seguros, usados de forma responsável e acessíveis a todos que precisam deles. O GAP define alguns

objetivos estratégicos, que incluem melhorar a conscientização e compreensão de AMR, otimizar o uso de medicamentos antimicrobianos para a saúde humana e animal, e fortalecer o conhecimento e evidência base através de pesquisas de vigilância (WHO, 2018).

A OMS reconheceu há muito tempo o problema do uso inadequado de medicamentos, incluindo antimicrobianos, e tem promovido uma gama de políticas para otimizar o uso, particularmente em países de média renda (WHO, 2018). A vigilância é essencial para determinar a magnitude da RAM, estabelecer tendências e buscar estratégias para diminuir seu impacto, e embora laboratórios clínicos e de pesquisa em todo o mundo gerem dados de resistência, poucos os submetem a bancos de dados apropriados (FIP, 2015). Em 2015, a OMS lançou o sistema GLASS (*Global Antimicrobiological Surveillance System*), com o objetivo de padronizar a vigilância baseado em dados oficialmente reconhecidos e assim melhorar a compreensão da RAM (WHO, 2018).

Os farmacêuticos são especialistas em medicamentos, e como profissionais da saúde trabalham na proteção e promoção da saúde, segurança, e bem-estar do paciente. A posição do farmacêutico no sistema de saúde faz com que eles sejam mais acessíveis aos pacientes. Pensando no farmacêutico que trabalha em contato com a sociedade, em farmácias e drogarias, seu papel no combate a RAM começa com a promoção de saúde, atuando como comunicadores de saúde e assim encorajando escolhas que auxiliem a manter o sistema imune saudável, como por exemplo parar de fumar e manter uma alimentação saudável. Estas ações indiretamente auxiliam a reduzir a necessidade do uso de antimicrobianos (FIP, 2015).

A prevenção de infecções e controle é uma estratégia essencial para a redução do número de infecções e conseqüentemente o uso de antimicrobianos. A educação da comunidade sobre a importância da lavagem de mãos e o controle de infecções pela imunização são estratégias nas quais o farmacêutico também pode atuar. Além disso, em um processo de triagem nas farmácias é possível avaliar se o paciente pode ser tratado com o auxílio do farmacêutico ou se necessita do auxílio de outro profissional de saúde. Em casos de gripe ou outros problemas respiratórios, o paciente pode pensar que o tratamento com antibióticos é necessário, e nesse caso cabe ao farmacêutico

fornecer aconselhamento adequado para os sintomas e garantir que os pacientes tenham um bom entendimento de sua doença e expectativas realistas de sua progressão (FIP, 2015).

Um exemplo de ação desenvolvida para prevenir o uso desnecessário de antibióticos para infecções não bacterianas e combater o aumento da resistência a antibióticos é uma campanha desenvolvida por farmacêuticos da Espanha, com o slogan “Não nos peça antibióticos, peça informação”. O objetivo era encorajar os pacientes a não utilizarem antimicrobianos sem prescrição e incentivar o uso responsável (FIP, 2015).

Os farmacêuticos são treinados no gerenciamento e no uso responsável de medicamentos, e desempenham um papel importante na melhoria dos resultados dos pacientes que fazem o uso de antimicrobianos, incentivando a adesão a tratamentos de curto e longo prazo. Visando a importância da adesão ao tratamento de curto prazo, uma campanha voltada para pais de crianças pequenas foi desenvolvida pela Associação de Farmacêuticos Dinamarqueses, com o slogan “A menos que você tome seus antibióticos até o fim, você pode acreditar que o tratamento não funciona”. (FIP, 2015).

A adesão é ainda mais desafiadora em tratamentos a longo prazo, como por exemplo para a tuberculose. Um estudo na Espanha comparou estratégias de adesão entre o tratamento supervisionado por farmacêuticos e o tratamento auto administrado pelo paciente, sendo que o primeiro mostrou ser a melhor opção, com uma diferença de 48,5% no índice de pacientes que completaram o tratamento e foram curados (JUAN et al, 2016).

O papel do farmacêutico hospitalar também é de extrema importância na luta contra a ameaça da RAM em hospitais. Seu trabalho em equipes multidisciplinares permite a coordenação de estratégias para melhorar a administração de antimicrobianos, desenvolvimento de processos relacionados a atividades como esterilização e higiene, além de garantir o uso adequado de antimicrobianos (FIP, 2015).

O uso excessivo e indevido de agentes antimicrobianos não somente em seres humanos, mas também em animais e plantas, acelerou dramaticamente o surgimento da RAM. Assim, os setores de saúde humana, animal, e meio ambiente possuem uma responsabilidade compartilhada minimizar o surgimento e a disseminação da RAM. A

natureza “*One Health*” da RAM levou a necessidade de uma colaboração OIE (Organização Mundial de Saúde Animal)-FAO (Organização das Nações Unidas para Alimentação e a Agricultura) -OMS (Organização Mundial da Saúde), para impulsionar o desenvolvimento de políticas e ferramentas que para combater a RAM, reconhecendo os desafios e necessidades de cada setor (OIE, 2016).

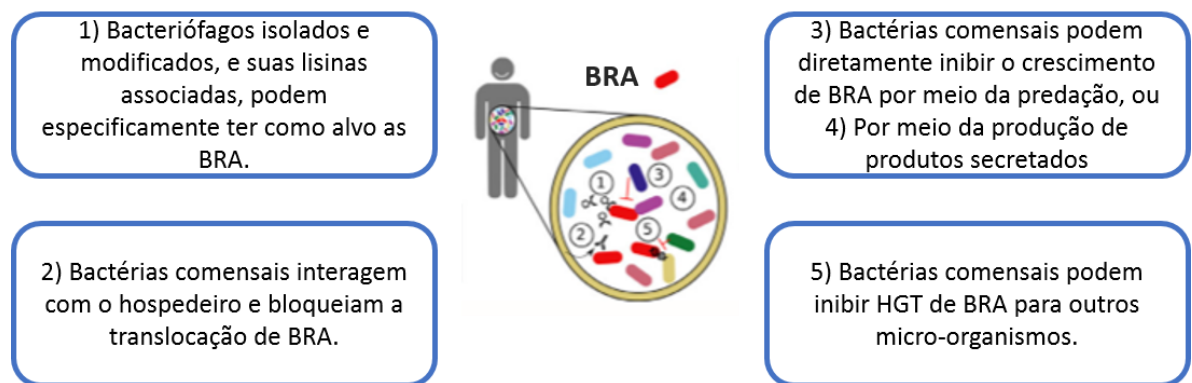
Em Novembro de 2016 a OIE publicou a “Estratégia da OIE sobre resistência antimicrobiana e uso prudente de antimicrobianos” (OIE, 2016), alinhada com o plano de ação da OMS, a fim de promover o uso responsável e prudente de agentes antimicrobianos em animais terrestres, de modo a preservar sua eficácia terapêutica e prolongar seu uso em animais e humanos. Os seus quatro objetivos principais são (OIE, 2016):

1. **Melhorar a conscientização e o entendimento sobre a RAM**, incentivando o uso responsável e ético de antimicrobianos e expandindo o portfólio da OIE com guias e materiais científicos e educacionais associados a RAM.
2. **Fortalecer o conhecimento através da vigilância e da pesquisa**, a partir da implementação de sistemas de vigilância e monitoramento quanto ao uso de antimicrobianos e a emergência de organismos com RAM.
3. **Apoiar a boa governança e o desenvolvimento de competências**. Veterinários bem treinados são essenciais para melhorar a saúde animal e para a administração consciente de antimicrobianos.
4. **Incentivar a implementação de padrões internacionais**, a fim de melhorar a produção, monitoramento, circulação e uso de antimicrobianos em animais no mundo todo, e fornecer metodologias para abordar adequadamente o risco de surgimento e disseminação de bactérias resistentes resultantes do uso de agentes antimicrobianos em animais para produção de alimentos.

Estudos sobre o microbioma permitiram uma melhor compreensão do papel que os microrganismos desempenham na proteção contra patógenos. Antibióticos podem levar a perturbação do ecossistema microbiano intestinal, permitindo a colonização por patógenos bacterianos resistentes a antibióticos, e acredita-se que o microbioma humano pode ser a chave para combater as bactérias resistentes a antibióticos (BRA) (WONG; SANTIAGO, 2017).

Algumas estratégias microbianas estão sendo buscadas para combater as BRA. As duas principais abordagens são: (i) estratégias baseadas em bacteriófagos, que focam no uso de fagos ou suas proteínas componentes (lisinas) com alvo em cepas específicas que colonizam pacientes e causam infecções crônicas; e (ii) remediação microbiana do trato gastrointestinal, que depende de bactérias comensais para inibir o crescimento e a transmissão de ARB (WONG; SANTIAGO, 2017).

Figura 2 - Estratégias microbianas que tem como alvo bactérias resistentes a antibióticos.



FONTE: Adaptado de Wong; Santiago (2017)

Bactérias comensais também podem prover resistência a ARB ao interagir com o hospedeiro e induzir a produção de substâncias, como peptídeos antimicrobianos e ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), intimamente envolvidos na defesa de patógenos. Outras bactérias comensais podem atacar ou inibir diretamente o crescimento de patógenos, através da produção de bacteriocinas. Assim, cepas que produzem estas moléculas podem ser utilizadas terapeuticamente para eliminar populações de BRA do intestino, e apresentam potencial no manejo de infecções resistentes a antibióticos (WONG; SANTIAGO, 2017).

Microrganismos comensais também são capazes de combater a resistência a antibióticos pela inibição da transferência horizontal de genes, e assim evitar a transferência de genes de resistência entre bactérias. Estes e outros mecanismos podem contribuir para o sucesso de transplantes de microbiota fecal (FMTs), estratégia

que vem sendo usada com alta eficácia no tratamento de infecções recorrentes por *C. difficile* (DREKONJA et al., 2015).

Estratégias baseadas no microbioma para reduzir a resistência a antibióticos são atrativas. Uma das razões é o fato que essas estratégias não perturbam o ecossistema microbiano, além de não selecionar genes adicionais de resistência a antibióticos, e reduzir as taxas de transmissão de genes de resistência. Entretanto, existem obstáculos para levar abordagens microbianas para a clínica, como a dificuldade de cultivar bactérias anaeróbicas em grande escala para fabricação de probióticos. Além disso, o campo do microbioma ainda é novo, e mais estudos sobre os mecanismos de eliminação de BRA e sobre eficácia e segurança são necessários (WONG; SANTIAGO, 2017).

6. CONCLUSÃO

A resistência a antibióticos é um importante problema de saúde pública, visto que impacta o tratamento de diversas doenças. Há uma crescente preocupação sobre o uso ampliado e por vezes inadequado de antibióticos, sendo que muitos profissionais os prescrevem sem ter um diagnóstico concreto.

Estudos mostraram que até mesmo concentrações sub inibitórias de antimicrobianos impactam a evolução da resistência. A OMS reconhece o problema do uso inadequado de antimicrobianos, e em 2018 publicou um relatório intitulado "*WHO report on surveillance of antibiotic consumption: 2016-2018 early implementation*", no qual apresenta dados globais sobre a resistência a antibióticos, e estratégias para combatê-la. Para que medidas eficazes sejam tomadas, é essencial ter uma vigilância adequada dos dados.

Medicas coletivas são necessárias para combater a RAM, e o papel do farmacêutico é essencial. Os farmacêuticos são importantes comunicadores de saúde, e portanto podem orientar os pacientes sobre hábitos de vida que impactam na redução de infecções, o que indiretamente reduz a necessidade de antimicrobianos. Além disso, a orientação farmacêutica é fundamental para reduzir do uso inadequado e desnecessário de antibióticos para infecções não bacterianas, e incentivar a importância da adesão ao tratamento. Em equipes multidisciplinares, os farmacêuticos auxiliam a implementar estratégias para melhorar a administração de antimicrobianos.

A globalização permite a disseminação dos genes de resistência entre diferentes países, e genes de resistência podem ser transmitidos entre seres humanos, animais e plantas. Atualmente, há um cenário de uso excessivo e não controlado de antibióticos em animais, o que acelera o desenvolvimento da RAM. Os animais são importantes reservatórios de genes de resistência, os quais podem ser transmitidos aos humanos por contato direto, fezes, e produtos alimentícios de origem animal. Diversos estudos indicam relação da disseminação de genes de resistência antimicrobiana entre humanos e animais.

A diversidade e composição do microbioma são essenciais para a saúde e bem estar do ser humano, e o uso de antibióticos impacta sua diversidade. O desenvolvimento do microbioma no início da vida é crítico, e estudos mostram que a composição do microbioma no início da vida está relacionada com a propensão do bebê em possuir genes de resistência. Desta forma, estratégias como o uso de probióticos para aumentar os níveis de *Bifidobacterium* podem ser relevantes para reduzir RAM em crianças.

A HGT é estimulada pela exposição a antibióticos, o que permite com que os genes de resistência se espalhem mais rapidamente. O microbioma humano pode ser a chave para combater as bactérias resistentes a antibióticos (BRA), e estão sendo estudadas estratégias baseadas no microbioma, como o uso de bacteriófagos que tem as BRAs como alvo específico, e o uso de bactérias comensais capazes de inibir a HGT. Estas estratégias são atrativas, porém são necessários mais estudos para torná-las clinicamente aplicáveis.

7. REFERÊNCIAS

AMADEU, Ana Rosa de Oliveira Ramos Martins; SUCUPIRA, Joaquim Soares; JESUS, Rhosemberg Martins Moreira de; ROCHA, Mariana Lima Prata. Infecções do Trato Urinário: análise da frequência e do perfil de sensibilidade da *Escherichia coli* como agente causador dessas infecções. **RBAC**, Uberlândia, v. 41, n. 4, p.275-277, 03 abr. 2009.

ANDERSSON, Dan I.; HUGHES, Diarmaid. Microbiological effects of sublethal levels of antibiotics. *Nature Reviews Microbiology*, [s.l.], v. 12, n. 7, p.465-478, 27 maio 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro3270>.

ANVISA. Resistência Microbiana - Mecanismos e Impacto Clínico. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controlere/rede_rm/cursos/rm_controlere/opas_web/modulo3/mecanismos.htm>. Acesso em: 15 Mai. 2019.

ARIAS, Monica Vicky B; CARRILHO, Claudia Maria D de M. Resistência antimicrobiana nos animais e no ser humano. Há motivo para preocupação. **Semina: Ciências Agrárias**, [s.l.], v. 33, n. 2, p.775-790, 15 maio 2012. Universidade Estadual de Londrina. <http://dx.doi.org/10.5433/1679-0359.2012v33n2p775>.

BECATTINI, Simone; TAUR, Ying; PAMER, Eric G.. Antibiotic-Induced Changes in the Intestinal Microbiota and Disease. *Trends In Molecular Medicine*, [s.l.], v. 22, n. 6, p.458-478, jun. 2016. Elsevier BV.

BRANDL, Katharina et al. Vancomycin-resistant enterococci exploit antibiotic-induced innate immune deficits. **Nature**, v. 455, n. 7214, p. 804, 2008.

CATRY, Boudewijn et al. Characteristics of the antibiotic regimen that affect antimicrobial resistance in urinary pathogens. **Antimicrobial Resistance & Infection Control**, [s.l.], v. 7, n. 1, p.1-7, 18 jun. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s13756-018-0368-3>.

COSTA, Anderson Luiz Pena da; SILVA JUNIOR, Antonio Carlos Souza. Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura. **Estação Científica (unifap)**, [s.l.], v. 7, n. 2, p.45-57, 23 ago. 2017. Universidade Federal do Amapá. <http://dx.doi.org/10.18468/estcien.2017v7n2.p45-57>.

DETHLEFSEN, L.; RELMAN, D. A. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [s.l.], v. 108, n. 1, p.4554-4561, 16 set. 2010.

Proceedings of the National Academy of Sciences.
<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1000087107>

DIAS, Margarida; MONTEIRO, Micaela S.; MENEZES, M. F. Antibióticos e resistência bacteriana, velhas questões, novos desafios. **Cadernos de Otorrinolaringologia: clínica, investigação e inovação**. Lisboa, 2010.

DREKONJA, Dimitri et al. Fecal microbiota transplantation for Clostridium difficile infection: a systematic review. **Annals of internal medicine**, v. 162, n. 9, p. 630-638, 2015.

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Updated risk assessment on the spread of NDM and its variants within Europe. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 17Nov2011.

FORSLUND, K. et al. Country-specific antibiotic use practices impact the human gut resistome. **Genome Research**, [s.l.], v. 23, n. 7, p.1163-1169, 8 abr. 2013. Cold Spring Harbor Laboratory. <http://dx.doi.org/10.1101/gr.155465.113>.

GASTALHO, S.; SILVA, G.j. da; RAMOS, F.. Uso de antibióticos em aquacultura e resistência bacteriana: Impacto em saúde pública. **Acta Farmacêutica Portuguesa**, [s.i.], v. 3, n. 1, p.29-45, 2014.

GONÇALVES, Sílvia Raquel França. **O MICROBIOMA INTESTINAL HUMANO E AS SUAS IMPLICAÇÕES NA SAÚDE**. 2016. 38 f. Monografia (Especialização) - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, Coimbra, 2016. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/10316/48409>>. Acesso em: 15 set. 2019

HU, Yongfei et al. Metagenome-wide analysis of antibiotic resistance genes in a large cohort of human gut microbiota. **Nature Communications**, [s.l.], v. 4, n. 1, p.1-7, 23 jul. 2013. Springer Nature.

International Pharmaceutical Federation (FIP). Fighting Antimicrobial Resistance: The Contribution of Pharmacists. The Hague: International Pharmaceutical Federation; 2015.

JERNBERG, C. et al. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. **Microbiology**, [s.l.], v. 156, n. 11, p.3216-3223, 12 ago. 2010. Microbiology Society. <http://dx.doi.org/10.1099/mic.0.040618-0>.

JERNBERG, Cecilia et al. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. **The ISME journal**, [s.l.], v. 1, n. 1, p. 56, 2007.

KHANNA, Sahil; TOSH, Pritish K.. A Clinician's Primer on the Role of the Microbiome in Human Health and Disease. **Mayo Clinic Proceedings**, [s.l.], v. 89, n. 1, p.107-114, jan. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.10.011>.

KNETSCH, C. W. et al. Zoonotic Transfer of Clostridium difficile Harboring Antimicrobial Resistance between Farm Animals and Humans. **Journal Of Clinical Microbiology**, [s.l.], v. 56, n. 3, p.1-8, 13 dez. 2017. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/jcm.01384-17>.

KORPELA, Katri et al. Intestinal microbiome is related to lifetime antibiotic use in Finnish pre-school children. **Nature communications**, v. 7, p. 10410, 2016.

LAXMINARAYAN, R.. Antibiotic effectiveness: Balancing conservation against innovation. **Science**, [s.l.], v. 345, n. 6202, p.1299-1301, 11 set. 2014. American Association for the Advancement of Science (AAAS).

LECHTZIN, Noah et al. Outcomes of Adults with Cystic Fibrosis Infected with Antibiotic-Resistant Pseudomonas aeruginosa. **Respiration**, [s.l.], v. 73, n. 1, p.27-33, 2006. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000087686>.

MARTINEZ, Jose Luis. Environmental pollution by antibiotics and by antibiotic resistance determinants. **Environmental Pollution**, [s.l.], v. 157, n. 11, p.2893-2902, nov. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2009.05.051>.

MOORE, Aimée M. et al. Pediatric Fecal Microbiota Harbor Diverse and Novel Antibiotic Resistance Genes. **Plos One**, [s.l.], v. 8, n. 11, p.1-9, 13 nov. 2013. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0078822>.

NOGACKA, Alicja et al. Impact of intrapartum antimicrobial prophylaxis upon the intestinal microbiota and the prevalence of antibiotic resistance genes in vaginally delivered full-term neonates. **Microbiome**, [s.l.], v. 5, n. 1, p.93, 8 ago. 2017. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/s40168-017-0313-3>.

OPAS/OMS BRASIL: Novos dados revelam níveis elevados de resistência aos antibióticos em todo o mundo. Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5592:novos-dados-revelam-niveis-elevados-de-resistencia-aos-antibioticos-em-todo-o-mundo&Itemid=812>. Acesso em: 15 Mai. 2019.

RAVI, Anuradha et al. The commensal infant gut meta-mobilome as a potential reservoir for persistent multidrug resistance integrons. **Scientific Reports**, [s.l.], v. 5, n. 1, p.15317, 28 out. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/srep15317>.

RELMAN, David A.; LIPSITCH, Marc. Microbiome as a tool and a target in the effort to address antimicrobial resistance. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [s.l.], v. 115, n. 51, p.12902-12910, 17 dez. 2018. Proceedings of the National Academy of Sciences. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1717163115>.

SMILOWITZ, Jennifer T. et al. Safety and tolerability of *Bifidobacterium longum* subspecies *infantis* EVC001 supplementation in healthy term breastfed infants: a phase I clinical trial. **Bmc Pediatrics**, [s.l.], v. 17, n. 1, p.133, 30 maio 2017. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/s12887-017-0886-9>.

TAFT, Diana H. et al. Bifidobacterial Dominance of the Gut in Early Life and Acquisition of Antimicrobial Resistance. **Msphere**, [s.l.], v. 3, n. 5, p.1-24, 26 set. 2018. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/msphere.00441-18>.

TAYLOR, Steven L. et al. Understanding the impact of antibiotic therapies on the respiratory tract resistome: a novel pooled-template metagenomic sequencing strategy. **Multidisciplinary Respiratory Medicine**, [s.l.], v. 13, n. 1, p.9-14, ago. 2018.

TAYLOR, Steven L. et al. Understanding the impact of antibiotic therapies on the respiratory tract resistome: a novel pooled-template metagenomic sequencing strategy. **Multidisciplinary Respiratory Medicine**, [s.l.], v. 13, n. 1, p.9-14, ago. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s40248-018-0140-9>.

THE HUMAN MICROBIOME PROJECT CONSORTIUM. A framework for human microbiome research. **Nature**, [s.l.], v. 486, n. 7402, p.215-221, jun. 2012. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nature11209>.

VAN DEN BOGAARD, A. E.; STOBBERINGH, E. E. Epidemiology of resistance to antibiotics. Link between animals and humans. **International Journal of Antimicrobial Agents**, Amsterdam, v. 14, n. 4, p. 327335, 2000.

WONG, Wing Fei; SANTIAGO, Marina. Microbial approaches for targeting antibiotic-resistant bacteria. **Microbial Biotechnology**, Somerville, v. 1, n. 10, p.1047-1053, jan. 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. WHO report on surveillance of antibiotic consumption: 2016-2018 early implementation. **Report**. Geneva, 2018.

World Organization for Animal Health (OIE). The OIE Strategy on Antimicrobial Resistance and the Prudent Use of Antimicrobials. Nov 2016.

ZHANG, Lu et al. Acquired Antibiotic Resistance: Are We Born with It?. **Applied And Environmental Microbiology**, [s.l.], v. 77, n. 20, p.7134-7141, 5 ago. 2011. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/aem.05087-11>.

8. ANEXOS

26/09/2019

Beatriz Fabur Angela

Data e assinatura do aluno(a)

26/09/2019

[Handwritten Signature]

Data e assinatura do orientador(a)