

Resistência bacteriana pelo uso indiscriminado dos carbapenêmicos meropenem e imipenem: uma revisão integrativa

Bacterial resistance due to indiscriminate use of the carbapenems meropenem and imipenem: an integrative review

Resistencia bacteriana por uso indiscriminado de los carbapenems meropenem e imipenem: una revisión integradora

Recebido: 11/05/2022 | Revisado: 18/05/2022 | Aceito: 25/05/2022 | Publicado: 27/05/2022

Aridson Erick Ferreira da Silva
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5391-993X>
Universidade Nilton Lins, Brasil
E-mail: aridsonerick70@gmail.com

Omero Martins Rodrigues Junior
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8552-3278>
Universidade Nilton Lins, Brasil
E-mail: omeromartins.farma@gmail.com

Resumo

Os antimicrobianos são substâncias que provocam a morte ou inibição do crescimento de microrganismos e sua prescrição nos hospitais baseia-se primeiramente na efetividade do medicamento. Os carbapenêmicos são antimicrobianos resistentes a ação das β -lactamases e das AmpC. O meropenem e o imipenem são antibióticos que pertence a essa classe e representam os β -lactâmicos com maior espectro e potência antimicrobiana, o meropenem apresenta atividade *in vitro* superior contra gram-negativos, enquanto que o imipenem é discretamente mais ativo contra gram-positivos. Objetivo: Para tanto, objetivou-se descrever a ocorrência de resistência bacteriana pelo uso indiscriminado dos carbapenêmicos meropenem e imipenem, causando a multirresistência de bactérias. Método: estudo de revisão integrativa de literatura junto às bases de dados LILACS, PUBMED/MEDELIN e SCIELO, entre 2012 e 2022. Identificaram-se 75 artigos, sendo 10 utilizados na elaboração do trabalho. Resultados mostram que a multirresistência bacteriana tem crescido nos últimos anos, infecções causadas por bactérias multirresistentes no momento atual e um desafio, o uso desnecessário e indiscriminado de antibióticos tem uma influência seletiva nos microrganismos, levando à ocorrência de mecanismos de resistência, colocando em perigo a saúde humana, levando a prorrogação dos dias de internação, aumento de custos e maior mortalidade, por ser escasso novas opções terapêuticas para tratamento de infecções causadas por bactérias multirresistentes. Conclui-se que os prescritores exercem um importante papel na promoção do uso racional dos antimicrobianos, não basta apenas o diagnóstico preciso e a seleção adequada do antimicrobiano se a prescrição não for rigorosamente elaborada e completa em todos os seus aspectos. É necessário orientar e esclarecer, tanto profissionais da saúde como a população, sobre a resistência bacteriana, assim como a indicação e utilização correta e eficaz dos antibióticos contra as doenças infecciosas.

Palavras-chave: Ensino em saúde; Resistência bacteriana; Carbapenêmicos; Meropenem; Imipenem; Mecanismos de resistência.

Abstract

Antimicrobials are substances that kill or inhibit the growth of microorganisms and their prescription in hospitals is mainly based on the effectiveness of the drug. Carbapenems are antimicrobials resistant to the action of β -lactamases and AmpC. Meropenem and imipenem are antibiotics that belong to this class and represent the β -lactams with the highest antimicrobial potency, meropenem has a superior *in vitro* activity against gram-negatives, but imipenem is slightly more active against gram-positives. Objective: For him, the objective was to describe the occurrence of bacterial resistance due to the discriminated use of the carbapenems mer openem and imipenem, causing bacterial multi-resistance. Method: integrative study of Bibliography review in LILACS, PUBMED/MEDELIN and SCIELO databases, between 2012 and 2022. Select 75 articles, from the 10 codes used in the elaboration of the work. The results that bacterial multidrug resistance have created in recent years of infection by infection by multidrug resistant bacteria and by multidrug resistant bacteria, due to the unnecessary use of antibiotics and the indiscriminate challenge to select microorganisms, to which the influence of others of resistance leads, putting at risk human health, which leads to an extension of hospitalization days, increased costs and higher mortality, you escape new therapeutic options for the treatment of infections with multidrug-resistant bacteria. Concluding that prescriptions play an important role in promoting the rational use of

antimicrobials, it is not enough to have an accurate diagnosis and an adequate selection of the antimicrobial if the prescription is not rigorously elaborated and complete in all its aspects. It is necessary that the use of antibiotics is indicated, as much for the health as for the bacterial population, as the indication that it is effective against antibiotics against infectious diseases.

Keywords: Health teaching; Bacterial resistance; Carbapenems; Meropenem; Imipenem; Resistance mechanisms.

Resumen

Los antimicrobianos son sustancias que matan o inhiben el crecimiento de microorganismos y su prescripción en los hospitales se basa principalmente en la eficacia del fármaco. Los carbapenémicos son antimicrobianos resistentes a la acción de las β -lactamasas y AmpC. Meropenem e imipenem son antibióticos que pertenecen a esta clase y representan los β -lactámicos con mayor espectro y potencia antimicrobiana, el meropenem tiene una actividad in vitro superior frente a los gramnegativos, mientras que el imipenem es ligeramente más activo frente a los grampositivos. Objetivo: Para ello, el objetivo fue describir la ocurrencia de resistencia bacteriana debido al uso indiscriminado de los carbapenems meropenem e imipenem, provocando multiresistencias bacterianas. Método: estudio integrador de revisión bibliográfica en las bases de datos LILACS, PUBMED/MEDELINE y SCIELO, entre 2012 y 2022. Se identificaron 75 artículos, de los cuales 10 fueron utilizados en la elaboración del trabajo. Los resultados muestran que la multiresistencia bacteriana ha crecido en los últimos años, las infecciones causadas por bacterias multiresistentes en la actualidad y un desafío, el uso innecesario e indiscriminado de antibióticos tiene una influencia selectiva sobre los microorganismos, lo que lleva a la aparición de mecanismos de resistencia, poniendo en peligro el salud humana, lo que lleva a una extensión de los días de hospitalización, aumento de costos y mayor mortalidad, ya que escasean nuevas opciones terapéuticas para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias multiresistentes. Se concluye que los prescriptores juegan un papel importante en la promoción del uso racional de los antimicrobianos, no basta con tener un diagnóstico certero y una adecuada selección del antimicrobiano si la prescripción no es elaborada con rigurosidad y completa en todos sus aspectos. Es necesario orientar y esclarecer, tanto a los profesionales de la salud como a la población, sobre la resistencia bacteriana, así como la indicación y uso correcto y eficaz de los antibióticos frente a enfermedades infecciosas.

Palabras clave: Enseñanza en salud; Resistencia bacteriana; Carbapenémicos; Meropenem; Imipenem; Mecanismos de resistencia.

1. Introdução

Os antimicrobianos (ATM), são substâncias que podem agir sobre os diferentes tipos de microorganismos como bactérias, fungos, vírus e até mesmo parasitas. Sua atuação sobre as bactérias pode ter efeito bactericidas, quando matam as bactérias, ou bacteriostáticos, quando inibem o crescimento, cabendo ao sistema imunológico do indivíduo de eliminar o microorganismo invasor. Os antimicrobianos possuem uma determinada amplitude de atuação, isto é, espectro antibacteriano, podendo ser de amplo espectro ou reduzido, variando pela quantidade de bactérias atingidas e eliminadas (Ribeiro & Comarella, 2015). Desde o final do século passado, as infecções por bactérias multiresistentes tem ganhado um importante destaque e preocupação mundial sendo consideradas um grave problema de saúde pública, estão comumente associadas às falhas em terapias, ao aumento dos custos dos tratamentos e à morbidade e mortalidade de pacientes especificamente em pacientes internados em hospitais (Pereira et al., 2015). pois além de alterar a morbimortalidade das doenças, ela determina a resistência aos antibióticos, os quais podem elevar expressivamente os custos hospitalares, pois a resistência está relacionada ao uso indiscriminado dos antibióticos (Tormin, 2016). A resistência bacteriana aos antibióticos é inevitável e irreversível e desenvolve-se como consequência natural de adaptação da célula bacteriana à exposição aos antibióticos.

A resistência aos antimicrobianos pode ser: 1) uma característica intrínseca de certas espécies de bactérias que podem resistir à ação de um dado antibiótico como resultado de uma característica estrutural ou funcional inerente de dada espécie (Blair et al., 2015); 2) ser adquirida como resultado de mutações que podem ocorrer durante a replicação celular ou serem induzidas por intermédio de agentes mutagênicos como radiações ionizantes e não ionizantes, agentes alquilantes ou espécies reativas de oxigênio (ROS) (Baptista, 2013); 3) adquirida pela aquisição de material genético exógeno anteriormente presente em outros micro-organismo que contenham genes de resistência que são propagados por meio de mecanismos de transferência gênica horizontal (Costa, 2016).

Os carbapenêmicos são moléculas pertencentes à classe dos β -lactâmicos e são classificados a maior e mais importante classe de agentes antibacterianos utilizados clinicamente em humanos. Possui alta afinidade pela proteína de ligação à penicilina ("penicilin-binding protein" - PBP), impedindo a ação da transpeptidase dessas proteínas. Consequentemente, a camada de peptidoglicano não foi devidamente reticulada e a parede celular se rompeu, resultando em lise celular. Esses fármacos desempenham um importante papel entre os antimicrobianos, pois dos diversos tipos de β -lactâmicos, os carbapenêmicos mais amplamente utilizados imipenem que foi o primeiro carbapenêmico a ser lançado no mercado, para manter sua atividade antibacteriana e diminuir sua nefrotoxicidade, o imipenem deve ser co-administrado com acilastatina, um inibidor da deidropeptidase renal, outro importante e o meropenem que possui o mais amplo espectro de atividade além de possuir uma potência contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, sendo indicado no tratamento da maior parte dessas infecções, incluindo microrganismos produtores de β -lactamases, sendo usados como agentes de último recurso no tratamento de infecções graves ou infecções por bactérias resistentes a outros tipos de antimicrobianos (Penido, 2019).

Tradicionalmente, os carbapenêmicos têm sido usados como alternativa de tratamento para infecções bacterianas Gram-negativas produtoras de ESBL devido ao aumento da frequência de isolamento de bactérias ESBL-positivas em todo o mundo, especialmente na década de 1990 e início de 2000 aumentando a utilidade dos carbapenêmicos. Tornando-se uma interferência consistente da oportunidade exponencial de antimicrobianos sendo ocrise, todo o mundo to, de bactérias gram-negativas resistentes aos carbapenêmicos, a resistência se agravou, alcançando cenário atualmente, em que alguns microrganismos tornou-se uma das mais importantes ameaças à saúde humana. A vista disso, a Organização Mundial da Saúde (OMS) criou uma lista de patógenos considerados as prioridades para investigação e desenvolvimento de novos antibióticos. Entre eles, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacteriaceae* resist (World Health Organization 2017). Estes Carbapenêmicos e *Enterobacteriaceae* produtoras de β -lactamase Spread Spectrum (ESBL) é a prioridade mais alta (crítica), como as bactérias estão relacionadas a alta morbidade de infecção e mortalidade, as seleções de tratamento são muito limitadas), E entender os mecanismos de ação tanto das bactérias quanto dos antibióticos, é fundamental para o desenvolvimento de novas opções terapêuticas que possam vencer a resistência bacteriana (Rang et al., 2015).

Dentro do fenômeno da resistência bacteriana, é importante destacar o que ocorre com os beta-lactâmicos, são antimicrobianos que compartilham uma estrutura e mecanismo de ação comuns: inibição da síntese de peptidoglicano da parede celular bacteriana. (Vanegas, 2020). No entanto, a maior ameaça atual é a crescente disseminação no mundo de *Enterobacteriaceae* que produzem carbapenemases, enzimas capazes de inativar os carbapenêmicos, última etapa disponível para o tratamento de muitas infecções bacterianas. Esta categoria de antibacterianos tem um espectro de atividade mais amplo do que muitos outros antimicrobianos β -lactâmicos (OMS, 2020).

A resistência bacteriana em todo o mundo é considerada um problema de saúde, sendo uma de suas causas o uso excessivo de antimicrobianos, o que causa deficiências nos esquemas de tratamento. Portanto isso está relacionado à permanência hospitalar, sendo esta a origem de altos custos de tratamento tanto em clínicas quanto em hospitais em nível nacional e internacional. Assim, o presente estudo visa buscar na literatura os principais trabalhos desenvolvidos sobre a resistência bacteriana, os mecanismos que as fazem resistir a um dos principais β -lactâmicos como os carbapenêmicos Meropenem e Imipenem, que são antibióticos de amplo espectro utilizados para infecções bacterianas multirresistentes.

2. Metodologia

Este é um estudo de revisão integrativa, desenvolvida através de uma abordagem qualitativa com o tipo de pesquisa descritiva, onde o objetivo deste tipo de estudo é sintetizar o conteúdo de vários materiais e analisar criticamente as informações obtidas. Três plataformas digitais foram utilizadas para a coleta de dados: *Medical Literature Analysis and Retrieval System*

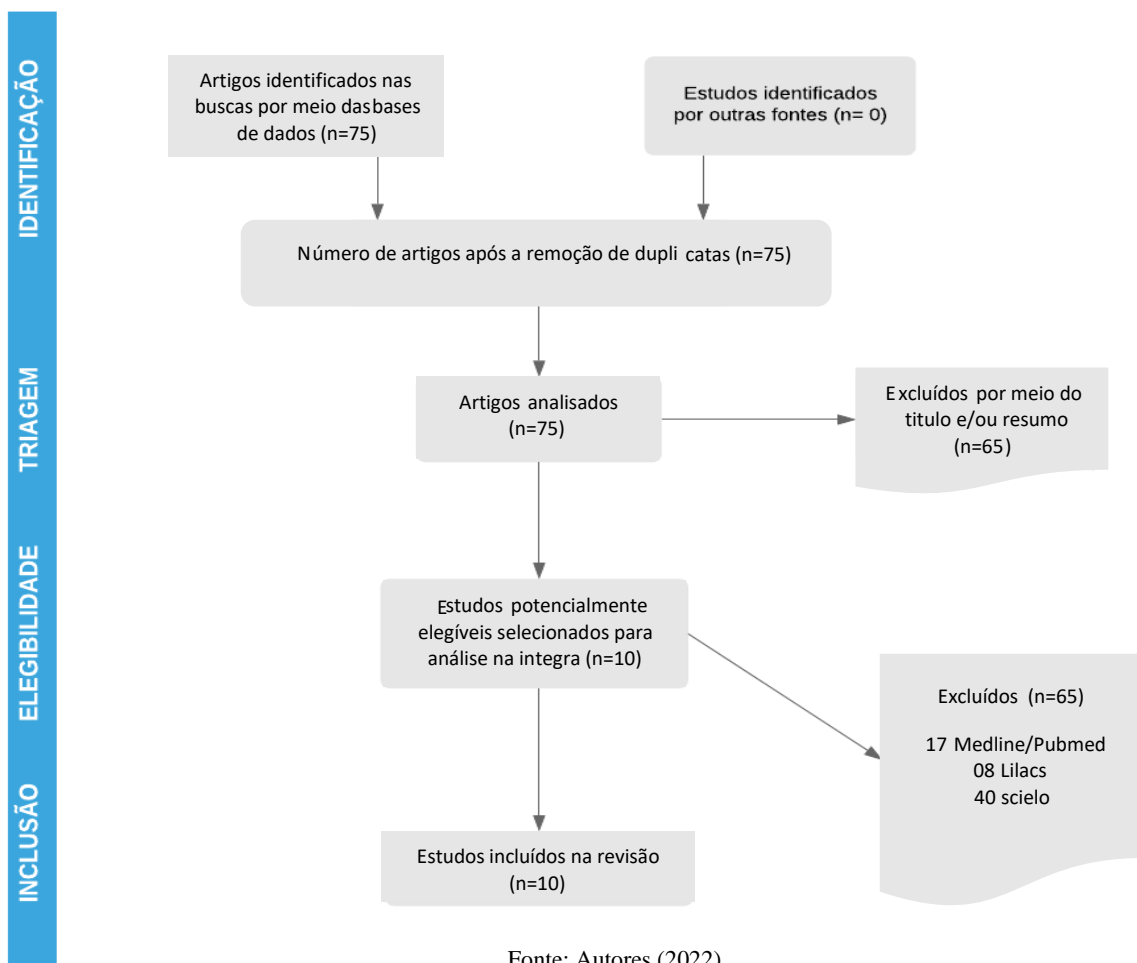
Online - MEDLINE/PUBMED, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde - LILACS e *Scientific Electronic Library Online* - SciELO, com base em estudos publicados entre 2012 e 2022.

Foram adotados os seguintes critérios de exclusão: trabalhos que não corresponderam ao objetivo da pesquisa, não estavam disponibilizados na íntegra ou que estavam fora do período temporal demarcado. Os critérios de inclusão: caracterizamos artigos originais, completos e gratuitos que tivessem foco no estudo de resistência bacteriana pelo uso indiscriminado dos carbapenêmicos meropenem e imipenem, publicados nos idiomas inglês e português.

A pesquisa foi realizada no intervalo de tempo de dezembro a abril de 2022, com os seguintes descritores como fonte: “Resistência bacteriana a antibióticos” “Resistência meropenem e imipenem” e “carbapenêmicos”. Os seguintes descritores foram usados na base de dados MEDLINE/PUBMED, e resultaram em 20 artigos, 3 dos quais preencheram os critérios de inclusão. Na base de dados LILACS, 10 artigos foram selecionados por título e leitura abstrata, sendo que apenas 2 se enquadraram nos critérios de inclusão. No SCIELO, 45 artigos foram selecionados por título e leitura de resumo, 5 dos quais preenchiam os critérios de seleção de acordo com o organograma da metodologia (Figura 1), ao final obteve-se 10 artigos para compor a revisão integrativa.

Em seguida, os resultados dos estudos foram sintetizados, procurando cobrir sua relevância. Os dados dos estudos foram reunidos e sistematizados, caracterizando a análise crítica com o objetivo de gerar novos entendimentos sobre a resistência bacteriana pelo uso indiscriminado dos carbapenêmicos meropenem e imipenem.

Figura 1 – Ilustração representativa do processo metodológico da revisão integrativa da literatura.



3. Resultados e Discussão

Diante dos resultados encontrados após os critérios de exclusão e inclusão, desenvolveu-se um quadro com as características dos principais artigos selecionados, como descrito a seguir no Quadro 1:

Quadro 1 - Características dos artigos analisados.

AUTOR, ANO	TÍTULO	OBJETIVOS	PRINCIPAIS RESULTADOS
Yong,2019	Comparação dos Resultados do Tratamento entre Populações de Análise RESTORE-mipenem-Cilastatina-Relebactam versus Colistina mais Imipenem-Cilastatina .	Avaliar o imipenem/relebactam para o tratamento de infecções não suscetíveis ao imipenem.	Imipenem/relebactam é uma opção de tratamento eficaz e bem tolerada para infecções. Testes clínicos
Dhillon,2018	Novas combinações de beta-lactâmico/inibidores de betalactamases (meropenem-vaborbactam, imipenem-relebactam): mecanismos de ação e resistência.	Avaliar a efetividade de novos compostos.	Estudos de vigilância epidemiológica sistemáticos são essenciais para otimizar a utilização desses novos antimicrobianos nas regiões em que eles forem disponibilizados.
Durand ,2019	Staphylococcus aureus resistentes a meticilina e meropenem em leite de vacas com mastite subclínica.	averiguar frequência de Staphylococcus aureus em mastite bovina subclínica em fazendas do norte de Minas e determinar a sensibilidade aos Beta-lactâmicos.	Houve associação significativa entre resistência e fazenda de origem dos isolados.
Lalwani, 2013.	Estudo da utilização do meropenem no hospital universitário alcides carneiro – huac.	Avaliar, a partir de prescrições hospitalares, a tendência do consumo do Meropenem em um hospital universitário, fazendo uma breve análise dos outros medicamentos que foram utilizados durante a internação.	O meropenem estava sendo utilizado de maneira irracional. Tal fato é preocupante, necessitando-se assim de uma atenção especial por parte dos profissionais de saúde, para que não coloque em riscos à saúde dos pacientes.
Pereira et al., 2015	Perfil de resistência antimicrobiana de Klebsiella pneumoniae isoladas de animais domésticos e silvestres.	avaliar o perfil e o seu aumento das resistências a antimicrobianos dentro da medicina veterinária.	O resultado deste estudo reforça que os animais são reservatórios de K. pneumoniae multirresistentes.
Tortora,2012	análise da resistência de <i>klebsiella pneumoniae</i> aos carbapenêmicos e opções terapêuticas disponíveis.	revisar na literatura o surgimento e a evolução da resistência de <i>K. pneumoniae</i> aos carbapenêmicos e as opções terapêuticas disponíveis no Brasil.	Foi identificado, neste estudo, que a KPC tem se espalhado por todos os continentes e diversos estados brasileiros, nos últimos anos.
Vanegas,2020	Resistência bacteriana ao meropenem e ceftriaxona no Hospital Pediátrico de Ensino Geral Luis Ángel Milanés	Determinar o comportamento da resistência bacteriana ao meropenem e ceftriaxona em pacientes atendidos no Hospital Pediátrico de Ensino Geral "Luis A. Milanés" durante o período de maio de 2016 a maio de 2018.	prevaleceu a faixa etária entre 1 e 11 meses. A permanência hospitalar e o tratamento antimicrobiano prévio foram estatisticamente associados à resistência bacteriana. A cultura de urina predominou e <i>E. coli</i> foi o microrganismo mais resistente durante o período de estudo. A área de atendimento hospitalar mais representativa foi a enfermaria de febre.

Fonte: Autores (2022).

3.1 Carbapenêmicos

Os carbapenêmicos são moléculas que pertence à classe dos β -lactâmicos e são classificadas como a classe de antimicrobianos mais importante para uso clínico na saúde humana. Para isso, ligam-se com alta afinidade a proteínas de ligação à penicilina (“penicilin-binding protein” – PBPs), impedindo a ação das transpeptidases. Conseqüentemente, a camada de peptidoglicano não é adequadamente reticulada e a parede celular se rompe, levando à lise celular, característica da ação bactericida dos carbapenêmicos e de todos os beta-lactâmicos. As enzimas que hidrolisam os carbapenêmicos, ou seja, as carbapenemases, são divididas em três classes: classe A, que é uma enzima com serina no sítio ativo e é representada principalmente por KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase); classe B, incluindo metalo-beta-lactamases, isto é moléculas que dispõem de um átomo de zinco em seu sítio ativo da enzima e são descritos por exemplo, pela NDM (New Delhi Metalo-beta-lactamases); e classe D, constituída por enzimas que têm atividade hidrolítica contra oximiino cefalosporinas, classificadas, como oxacarbapenemases (Elshamy & Aboshanab 2020).

Sendo a classe dos carbapenêmicos utilizados contra Gram-negativas produtoras de ESBL, onde destacam-se o meropenem, imipenem, doripenem e o ertapenem, sendo os dois primeiros os mais amplamente utilizados. As penicilinas, as cefalosporinas e os monobactâmicos, os carbapenêmicos possuem um anel beta-lactâmico, porém acrescidos de um anel de cinco membros que os difere das demais subclasses de beta-lactâmicos. Portanto as características estruturais asseguram um amplo espectro de atividade contra bactérias gram-positivas e gram-negativas (Elshamy & Aboshanab 2020).

Estudos feitos por Queiroz et al (2012) micro-organismos multirresistentes são aqueles resistentes a diferentes classes de antimicrobianos testados em exames microbiológicos”.

Essa resistência pode ocorrer por meio de diferentes mecanismos: redução da permeabilidade celular aos antimicrobianos ocasionada pelas alterações nas porinas, superprodução de bombas de efluxo e resistência mediada por enzimas. (Blair et al., 2015).

CDC (2017) destaca que bacilos gram-negativos resistentes aos carbapenêmicos tem causado infecções que tem limitado as ações terapêuticas.

Segundo Who, (2017) imipenem e meropenem são um dos fármacos mais poderosos para tratamento de infecções bacterianas, sendo ainda considerados reserva e mesmo em humanos devem ser administrados como última alternativa, quando não há outro recurso a ser empregado.

Velkov (2013) aborda em seus estudos que o ministério da saúde tem indicado que nessas infecções se faça associações de dois ou três antimicrobianos, como intuito de aumentar a eficácia clínica.

Durand 2019 relata que outra possibilidade pode estar relacionada com respostas de resistência fenotípica semelhante entre Beta-lactâmicos leva a resistência inespecífica, pois os carbapenêmicos assim como as penicilinas, cefalosporinas, e monobactams possuem em comum no seu núcleo estrutural, o anel beta-lactâmico associado à ação na célula bacteriana interferindo na síntese de peptidoglicano da parede celular. E dentre os mecanismos de resistência relatados, está a produção de penicilinases ou betalactamases (Uddin; Ahn et al., 2017) e outros mecanismos como modificações na proteína PBP e nas porinas (Aqib et al., 2017) que são proteínas responsáveis pela permeabilidade, afetam a entrada de elementos para o interior da célula, comprometendo a entrada do fármaco (Sandi et al., 2015).

Ao executar o antibiograma de enterobactérias isoladas de pacientes nosocomiais, o microbiologista deverá testar simultaneamente ertapenem, imipenem e meropenem. Para bactérias do grupo CESP (*Citrobacter freundii*, *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Providencia* spp., *Morganella morganii* e *Hafnia alvei*), apenas imipenem e meropenem (Anvisa, 2013; Clsi, 2015).

Os critérios interpretativos de susceptibilidade a estes carbapenêmicos em enterobactérias estão descritos abaixo (Quadro 2), segundo o CLSI 2015.

Quadro 2 - Critérios interpretativos de susceptibilidade.

	Disco Difusão (mm)			CIM ($\mu\text{g/mL}$)		
	Sensível	Intermediário	Resistente	Sensível	Intermediário	Resistente
Doripenem	≥ 23	20-22	≤ 19	≤ 1	2	≥ 4
Ertapenem	≥ 22	19-21	≤ 18	$\leq 0,5$	1	≥ 2
Imipenem	≥ 23	20-22	≤ 19	≤ 1	2	≥ 4
Meropenem	≥ 23	20-22	≤ 19	≤ 1	2	≥ 4

Fonte: M100-S25, CLSI (2015).

Vários estudos que compararam a atividade antimicrobiana destes dois carbapenêmicos demonstraram que o meropenem apresenta atividade *in vitro* superior contra gram negativos, enquanto o imipenem exibe uma atividade discretamente superior à do meropenem contra gram-positivos. Porém o espectro de ação das duas drogas é muito semelhante. Estudos clínicos também têm demonstrado que o meropenem apresenta menor toxicidade que o imipenem, o que estende o seu uso para o tratamento de meningites causadas por gram-negativos, especialmente em pacientes pediátricos. (Nordmann et al, 2014). As opções antimicrobianas para o tratamento de infecções causadas por bactérias produtoras de carbapenemases são muito limitadas e a monoterapia não é recomendada devido ao risco de rápida resistência aos medicamentos (Cotrim et al., 2012).

Iniciativas vem sendo tomadas para influenciar pesquisas de novos antimicrobianos, dado a importância que restritas opções na terapia, e o agravamento de infecções por bactérias multirresistentes. Um desses exemplos é a iniciativa 10 x 20, promovida pela Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (“Infectious Disease Society of America – IDSA”), que tem como principal objetivo incentivar o desenvolvimento de 10 compostos com atividade antibacteriana até 2020. Diante do contexto das infecções por bacilos gram-negativos resistentes aos carbapenêmicos, dar-se destaque as novas combinações de beta-lactâmicos com inibidores de beta-lactamases, como ceftazidima-avibactam, ceftolozanetazobactam, meropenem-vaborbactam e imipenem-relebactam. As combinações meropenem-vaborbactam e imipenem-relebactam, no Brasil ainda não foi aprovada pela Anvisa, em outros países já está sendo utilizadas, com resultados positivos no tratamento de infecções causadas por Enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos. A primeira combinação aprovada nos EUA, Meropenem-vaborbactam, usadas no tratamento para bacteremia, infecções do trato urinário (incluindo pielonefrite), infecções intra-abdominais complicadas e pneumonia hospitalares (incluindo pneumonia relacionada à ventilação), utilizadas em outras infecções associadas a bacilos Gram negativos, está disponível em outras infecções associadas a bacilos Gram negativos que não responderam a outras terapias (Dhillon, 2018).

A atual associação e mais promissora para o tratamento de infecções por bacilos Gram-negativos resistentes aos carbapenêmicos é o imipenem-relebactam. Relebactam é um inibidor da beta-lactamase classe A e classe C aprovado para 10 infecções complicadas do trato urinário, pneumonia hospitalares, infecções intra-abdominais complicadas e pneumonia associada à ventilação mecânica. (Laboratórios Merck Sharp & Dohme – Chibret 2018).

3.2 Imipenem

Em 1979, apareceu um derivado mais seguro, a N – formimidoiltienamicina, conhecida como Imipenem, porém seu uso na prática clínica não foi efetivo, pois o produto é rapidamente metabolizado pela dipeptidase, uma enzima renal encontrada no corpo humano e, para evitar essa rápida degradação, o imipenem é co-administrado com cilastatina, um inibidor dessa enzima. Primeiro carbapenêmico disponibilizado para uso clínico, entretanto, a atividade da enzima dehidropeptidase no imipenem fez com

que fosse necessária a adição da cilastatina à sua formulação original, tornando a molécula resistente à ação da enzima. Foram inicialmente selecionados para o tratamento de infecções relacionadas a assistência à saúde, como pneumonias e infecções complicadas do trato gastrointestinal, podendo também ser indicadas para o tratamento de bacteremias, infecções ósteoarticulares, ginecológicas, do trato urinário e infecções complexas da pele e tecidos moles. imipenem induz a superprodução de cefalosporinase derivada de *Pseudomonas* (PDC), uma β -lactamase AmpC cromossômica, em *Pseudomonas aeruginosa*. O desenvolvimento de resistência ao imipenem neste patógeno é devido à superprodução de PDC com a perda concomitante da porina de entrada do imipenem OprD (Yong,2019).

3.3 Meropenem

Em 1987, foi a vez de um novo carbapenêmico, o meropenem, o qual apresentava mecanismo igual do imipenem em relação a ação e espectro, mas diferem na forma estrutural, onde o meropenem contém um grupo metil na posição C1, conferindo estabilidade à molécula contra a dipeptidase e a presença de uma cadeia lateral do C2, diminuindo efeitos convulsivantes que eram vistos no imipenem (Nordmann et al, 2014).

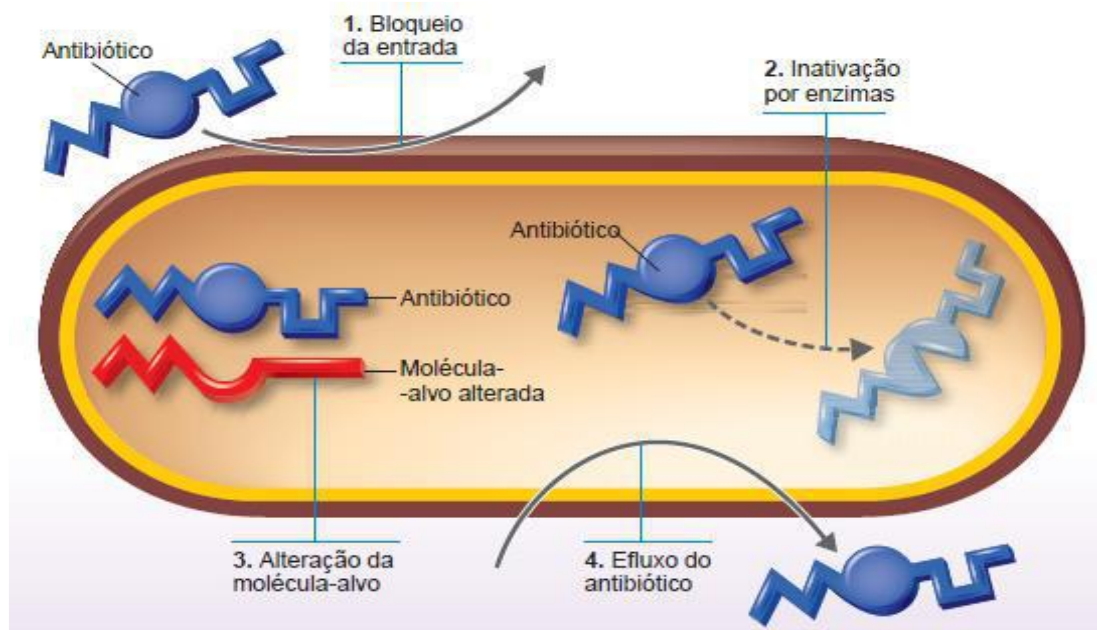
O meropenem é um antibiótico que pertence à classe dos carbapenêmicos. Em1996, o Food and Drug Administration (FDA) aprovou seu uso e no Brasil é comercializado com o nome de MERONEMR e foi doado pela empresa ASTRA-ZENECAR. Tem um espectro de atividade alargado, sendo indicado no tratamento da maior parte das infecções provocadas por bactérias gram-positivas e gram-negativas, incluindo microrganismos produtores de betalacranasses,devido o aumento de resistência bacterina ,não devem ser rotineiramente utilizado como tratamento de primeira linha, ao menos que se trate de organismos resistentes a vários fármacos conhecidos que são sensíveis a estes agentes (Lalwani, 2013).

Estudos feitos por Oliveira & Mata (2017) mostram que o Ertapenem apresentando um espectro de ação mais limitado que o imipenem e o meropenem, tendo uma eficiência contra os bacilos gram-negativos não fermentadores.

4. Mecanismos de Resistência

A resistência bacteriana aos antibióticos consiste em séries de mecanismos que envolvem adaptação, permitindo aos microrganismos resistir aos efeitos nocivos ou até mesmo letais dos fármacos aos quais estão sendo expostos. Esta resistência pode ser de forma intrínseca ao microrganismo ou adquirida através do compartilhamento de genes, que fornecem a bactéria receptora, mecanismos que lhe conferem resistência aos fármacos (Nogueira et al., 2016).

Figura 2 - Principais mecanismos de resistência microbiana.



Fonte: Tortora et al. (2012).

Observa-se na Figura 2, a resistência bacteriana aos antibióticos, que pode ocorrer por diversos mecanismos, entre eles: alteração do sítio alvo, bomba de efluxo, bloqueio de entrada da molécula na célula bacteriana e destruição ou inativação enzimática.

4.1 Alteração do sítio alvo

Neste mecanismo ocorrem pequenas modificações no sítio alvo do antibiótico que podem reduzir a ação dos antibióticos, sem que ocorram alterações significativas nas funções celulares das bactérias. Alterações na estrutura alvo dos antimicrobianos afetam a eficácia do fármaco, entretanto, permitem que essa estrutura, mesmo modificada, continue atuando em suas funções. Essas pequenas mutações pontuais nos genes, que modificam a estrutura alvo, podem ser suficientes para gerar resistência ao antimicrobiano (Blair et al., 2015).

4.2 Bomba de efluxo

O mecanismo de resistência envolvendo bombas de efluxo se caracteriza pela presença de proteínas na membrana plasmática das bactérias Gram-negativas que agem como bombas que expõem os antibióticos do citoplasma para fora da célula, impedindo que alcancem uma concentração efetiva. (Li;Plésiat ; Nikaido, 2015). As bombas, geralmente, encontram-se, geralmente associadas a outros mecanismos de resistência, porém quando ocorre a expressão simultânea de diversas bombas de efluxo, contribuindo significativamente na resistência aos antimicrobianos. Estas bombas, também, podem sofrer mutações conferindo maior eficiência na extrusão de substância tóxica à célula bacteriana (Nikaido & Pages, 2012).

4.3 Bloqueio de entrada na célula bacteriana

As bactérias Gram-negativas são relativamente mais resistentes aos antibióticos devido à natureza de suas paredes celulares, que restringem a absorção das moléculas por aberturas denominadas de porinas. Alguns mutantes bacterianos modificaram a abertura das porinas de forma que os antibióticos são incapazes de entrar no espaço periplasmático. (Tortora; Funke; Kase, 2012).

4.4 Destruição ou inativação enzimática da droga

A destruição ou inativação enzimática afeta principalmente os antibióticos de origem natural, como as penicilinas/cefalosporina e também os carbapenêmicos compartilham uma estrutura, o anel β -lactâmico, que é alvo de enzimas β -lactamases que hidrolisam seletivamente essa estrutura (Tortora; Funke; Kase, 2012). As carbapenemases (KPC) são enzimas que inativam a ação de todos antibióticos β -lactâmicos, dentre eles os carbapenêmicos, pois hidrolisam o anel β -lactâmico presente na estrutura destes antimicrobianos. (Nogueira et al., 2016; Arend, 2014).

A produção de β -lactamases constitui o principal mecanismo de resistência bacteriana, principalmente de Gram-negativas, frente aos antibióticos β -lactâmicos advindas da resistência aos antibióticos ao clivarem a estrutura em anel dos β -lactâmicos, desativando consequentemente, a propriedade antibacteriana da molécula. E a maioria dos genes que expressam as β -lactamases estão localizadas em plasmídeos e transposons, facilitando o compartilhamento dos mecanismos de resistência para outras bactérias (Nogueira et al., 2016).

5. Considerações Finais

Dada a plausibilidade, farmacológica e evolutiva dos processos que envolvem a criação de novos mecanismos de resistência, afirmar-se que o uso irracional de antibióticos, seja por espectro além do necessário ou por indicações indevidas, eleva a prevalência de microorganismos multirresistentes. (González, 2019). Nessa percepção, novos agentes antibacterianos são fundamentais para garantir a eficácia no tratamento de infecções causadas por essas bactérias. Diante desse contexto o uso racional é de suma importância, para a conservação de sua eficácia por tempo prolongado. Torna-se necessário estudos de vigilância epidemiológica sistemáticos para o devido monitoramento de sua eficácia, no período de sua utilização, já que foram descritos mecanismos de resistência. Os prescritores exercem um importante papel na promoção do uso racional dos antimicrobianos, de modo que a análise de seus hábitos de prescrição proporciona o conhecimento de aspectos da qualidade da terapia, não basta apenas o diagnóstico preciso e a seleção adequada do antimicrobiano se a prescrição não for rigorosamente elaborada e completa em todos os seus aspectos. Essas informações devem auxiliar na adoção de políticas concretas de utilização racional dos antimicrobianos e de redução da disseminação das cepas resistentes nas instituições, assim torna-se necessário à implementação de medidas de combate e controle nos hospitais mais eficazes e a busca por novas alternativas de controle das bactérias resistentes. Sugere-se mais estudos sobre a resistência bacteriana, campanhas que venham abordar sobre o tema e que possam conscientizar sobre o uso indiscriminado de medicamentos que levam a desenvolver bactérias multirresistência e mostrar a importância do uso racional de medicamentos.

Referências

- Anvisa. (2013*). Nota Técnica Nº 01/2013 - Medidas de prevenção e controle de infecções por enterobactérias multiresistentes. Agência Nacional de Vigilância Sanitária.
- Baptista, M. G. F. M. (2013). Mecanismos de Resistência aos Antibióticos, monografia (Dissertação de Mestrado) Curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, *Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia, Lisboa*. 42.
- Blair, J. M. et al. (2017). Molecular Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Nature*. 13(2), 42- 51. doi: 10.18468/estcien. 2017v7n2.p45-57.
- Costa., Anderson-Luiz., Silva-Junior., Antonio-Carlos-Souza. (2016) Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura. *Estação Científica (Unifap), Macapá*. 7(2),45-57.
- Cotrim, E. R.; Rocha, R. D. R.; Ferreira, M. F. R. (2012). *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase–KPC em *Enterobacteriaceae*: o desafio das bactérias multirresistentes. *Revista do Centro Universitário Newton Paiva*. 5(1).
- Centers for Disease Control and Prevention –CDC. (2013). Antibiotic Resistance Threats in the United States. <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/index.html>.

- Clinical and laboratory standards institute. (2010). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 20th Informational Supplement. CLSI document M100-S20. *Waine, PA, USA*.
- Dhillon, S. (2018). Meropenem/Vaborbactam Review in *Complicated Urinary Tract Infections. Drugs*. 78(12),1259–70
- Durand, A. G., et al. (2019). Antibiotic discovery: history, methods and perspectives. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 53(4),371–382.doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.11.010.
- Dhillon,S. (2018). Meropenem/Vaborbactam: A Review in *Complicated Urinary Tract Infections. Drugs*. 78(12),1259–70.
- Elshamy, A.A.& Aboshanab, K.M. (2020). A review on bacterial resistance to carbapenems: Epidemiology, *detection and treatment options. Futur Scioa*.6(3).
- González-Mendoza,J.,Maguiña-Vargas.C.,González-Ponce.F.M.(2019). Resistência aos antibióticos: um problema muito sério. *certificado médico Peru*.36(2),145-51.
- Laboratoires Merck Sharp., & Dohme .(2018) – Chibret. Recarbrio. França.
- Nordmann, P. et al. (2014). Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: overview of a major public health challenge. *Med Mal Infect.* (44), 51-56.
- Nikaido, H., Pagès, J. M. (2012). Broad-specificity efflux pumps and their role in multidrug resistance of Gram-negative bacteria. *Fems Microbiology Reviews*. 36(2),340-63.
- Nogueira, H. S. et al. (2016). Antibacterianos: principais classes, mecanismos de ação e resistência. *Unimontes Científica*, Montes Claros, 18(2).
- Organização Mundial da Saúde. (2020). Resistência antimicrobiana. nota descritiva. Genebra: OMS.
- Opas. (2017). VII Workshop Nacional do Codex Alimentarius. Para ação integrada contra a resistência antimicrobiana, 25 (6).
- Oliveira, S. C. R., Mata, L. C. C.(2017). Uso de Carbapenêmicos em uma unidade de terapia intensiva adulto em um hospital de Curvelo Minas Gerais. 2017 <jornal.faculdadecienciasdavidacom.br/index.php/RBCV/article/download/263/25/> Acesso em 12 fev. 2019.
- Pereira, P.S., Borghi, M., Araújo, C.F. et al. (2015). Clonal dissemination of oxa-370- producing *Klebsiella pneumoniae* in Rio de Janeiro, Brazil. *Antimicrobial Agents Chemother.* (59),4453-4456.
- Penido, C. (2019). Carbapenêmicos (beta-lactâmicos). <<https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/3480829/.../Carbapenêmicos%20v1.pdf?>> Acesso em 15 de mar. de 2019.
- Queiroz, G. M. et al. (2012). Multirresistência microbiana e opções terapêuticas disponíveis. *Rev. Bras. Clin. Med.*, São Paulo. 10(2), 132-138.
- Qib, A. I. et al. (2020). Antibiotic susceptibilities and prevalence of Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (Mrsa) isolated from bovine milk in Pakistan. *Acta tropica*, (176),168–172, doi: 10.1016/j.actatropica.
- Ribeiro, J. L., Comarella, L. (2015). Bactérias Multirresistentes e Emergência da Resistência tipo New Delhi *Methalo-β-Lactamase* – 1 (NDM – 1). *Revista Uniandrade*, 16(2), 109-118.
- Sandi, N. et al. (2015). *Staphylococcus aureus* Vaccine Candidate from Mrsa Isolates: The Prospect of a Multivalent Vaccine. *American Journal of Infectious Diseases*, 11(3),54-62. doi: 10.3844/ajidsp.
- Tortora, G. J., Funke, B. R., & Case, C. L. (2012) *Microbiologia*. Porto Alegre: *Artmed* 10ª Ed,P53.
- Tormin, S. C. et al. (2016). Análise do efeito bactericida do ozônio sobre bactérias multirresistentes. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa*, São Paulo, (61), 138-141.
- Uddin, M. J., Ahn, J. (2017). Associations between resistance phenotype and gene expression in response to serial exposure to oxacillin and ciprofloxacin in *Staphylococcus aureus*. *Letters in Applied Microbiology*, 65(6), 462-468. doi: 10.1111/lam.12808
- Velkov, T. R.K. et al. (2013). Pharmacology of polymyxins: new insights into an ‘old’ class of antibiotics. *Futur Microbiol.* 8(6),711–24.
- Vanegas-Múnera, J.M., Jiménez-Quiceno, J.N. (2020). Resistência antimicrobiana no século XXI: rumo a uma era pós-antibiótica? *Rev. Fac. Nac. Saúde Pública* 38(1): e337759-e65.
- World health organization- who. (2017). Model list of essential medicines. 20th list. Geneva: *World Health Organisation*. 6(12),98067-98081.
- Young, K., Painter,R.E., Raghoobar,S.L., Hairston, N.N., Racine,F., Wisniewski,D., Balibar,C.J., Villafania, A., Zhang, R., Sahm, D.F., Blizzard,T., Murgolo, N., Hammond, M.L., Motyl,M.R. (2019). In vitro studies evaluating the activity of imipenem in combination with relebactam against *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC Microbiol* 19:150. 10.1186/s12866-019-1522-7. Crossref. PubMed.
- World Healt Organization. (2017). WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed [Internet]. Geneva. . <https://www.who.int/>