



# Seminário

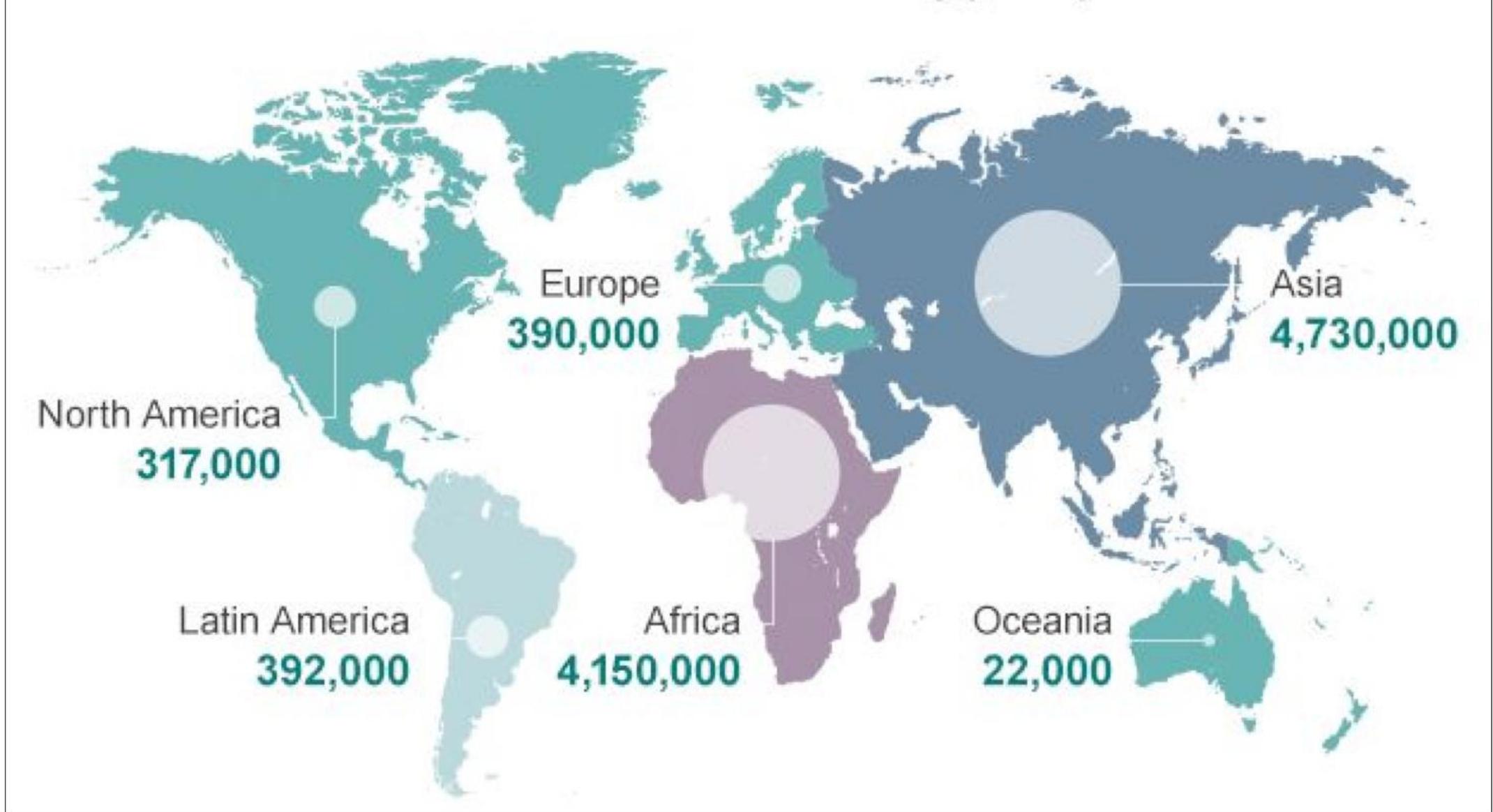
## Resistência à antibacterianos: dos mecanismos ao papel na sociedade

Dr. Roberto Nepomuceno

Instituto Butantan

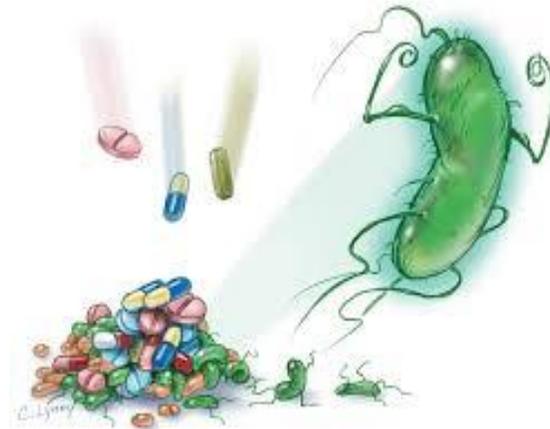
2018

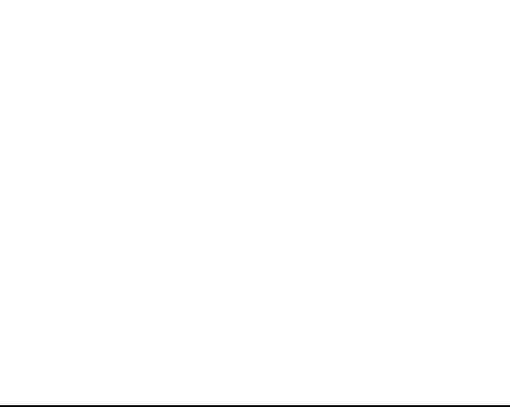
# Deaths attributable to antimicrobial resistance every year by 2050



Fonte: EACPT – *European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics*

**O antibiótico NÃO  
induz a resistência,  
mas seleciona o mais  
resistente**





# Lembrem-se...

- A resistência a antibióticos já estava presente em cepas bacterianas antes do emprego em massa dos antibióticos;
- O uso destes gera uma pressão seletiva positiva para bactérias resistentes.

# SUPERBACTÉRIA

A *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* (KPC) é um tipo de bactéria resistente a antibióticos que foi detectada em ambiente hospitalar em vários países, inclusive no Brasil.

## CAUSAS

As bactérias criam resistência devido ao mau uso dos antibióticos.



**PRINCIPAL ALVO**  
Pacientes fragilizados sob o ponto de vista imunológico.

**TRANSMISSÃO**  
Ocorre geralmente dentro do ambiente hospitalar.

## O QUE CAUSA

Pneumonias e infecções no trato urinário, podendo levar à morte.



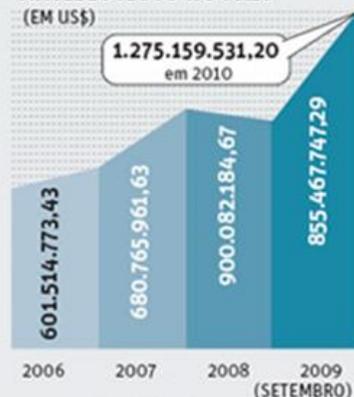
## EVOLUÇÃO DE VENDAS DE ANTIBIÓTICOS NO PAÍS (SETEMBRO)



Entre 2006 e 2010, o aumento foi de 51%-40% dos remédios vendidos nas farmácias são antibióticos.

50% dos pacientes tomam antibióticos apenas por um dia, de acordo com a OMS.

## VALORES ARRECADADOS COM AS VENDAS DE ANTIBIÓTICOS NO PAÍS (EM US\$)



## CASOS NO BRASIL



(\*) entre julho de 2009 e julho de 2010.

## ALERTA VERMELHO



**50%** dos antibióticos são usados sem prescrição médica, segundo a OMS.  
**50%** dos pacientes tomam antibióticos apenas por um dia, de acordo com a OMS.

## OS MAIS VENDIDOS NO MUNDO

A azitromicina, o sulfametoxazol, a amoxicilina e a cefalexina, usados em mais de 1.500 medicamentos.

## USE CORRETAMENTE:

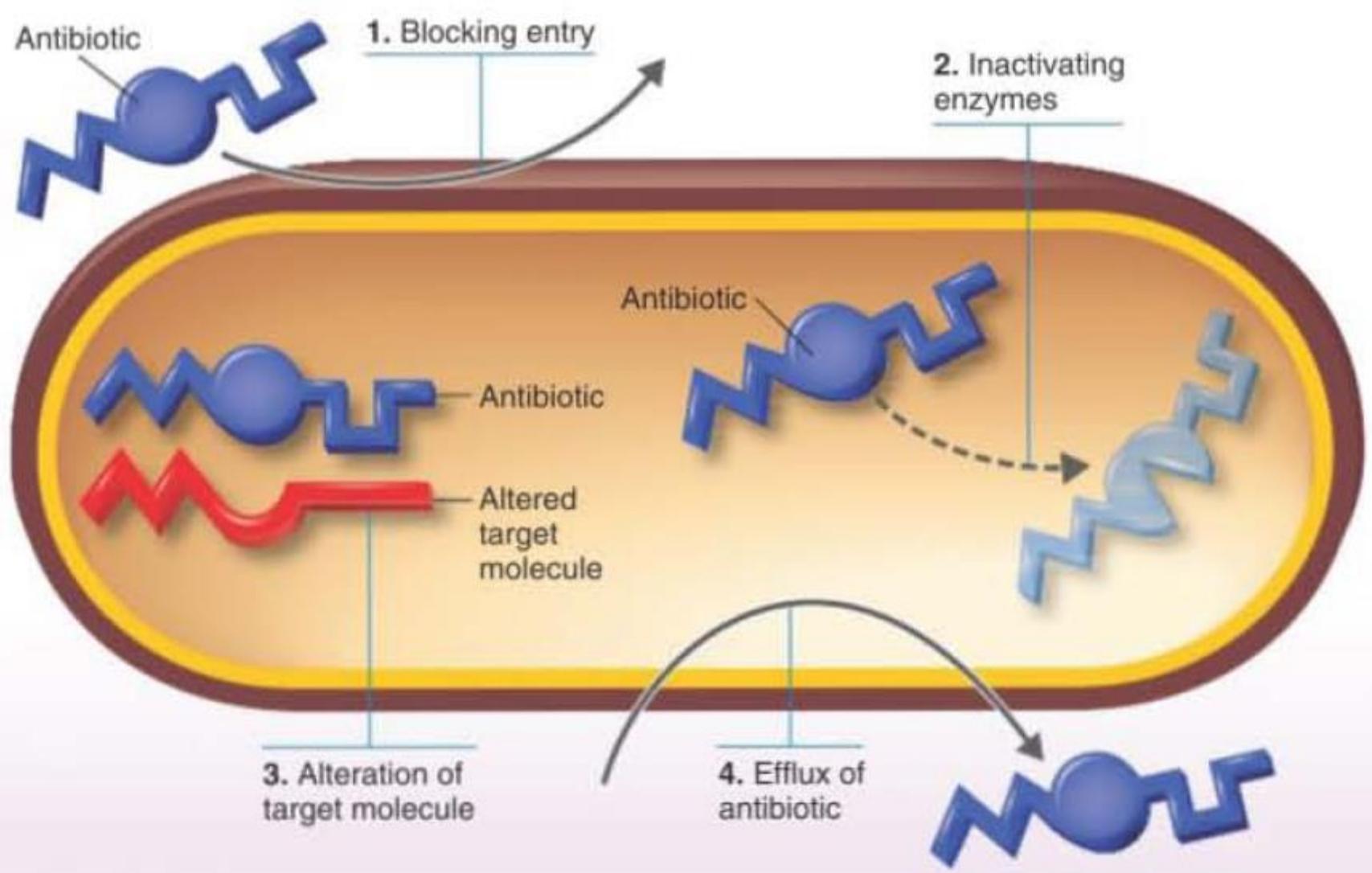
- Administre sempre na hora certa, na dose recomendada pelo médico e por todo o período prescrito.
- Conserve o medicamento em local fresco ou na geladeira (verificar orientação do fabricante).
- Não interrompa o tratamento quando o paciente melhorar.

# Mau uso de antibióticos pode causar aumento da resistência bacteriana

- Uso indiscriminado e não necessário
- Uso incorreto
  - Dose e duração do tratamento
- Uso na agropecuária
- Uso profilático indiscriminado



# Mecanismos da resistência bacteriana a antibióticos



# Aspectos relacionados à resistência aos antibióticos em bactérias

## Resistência Natural

- Natural da espécie (todos os indivíduos tem a característica);

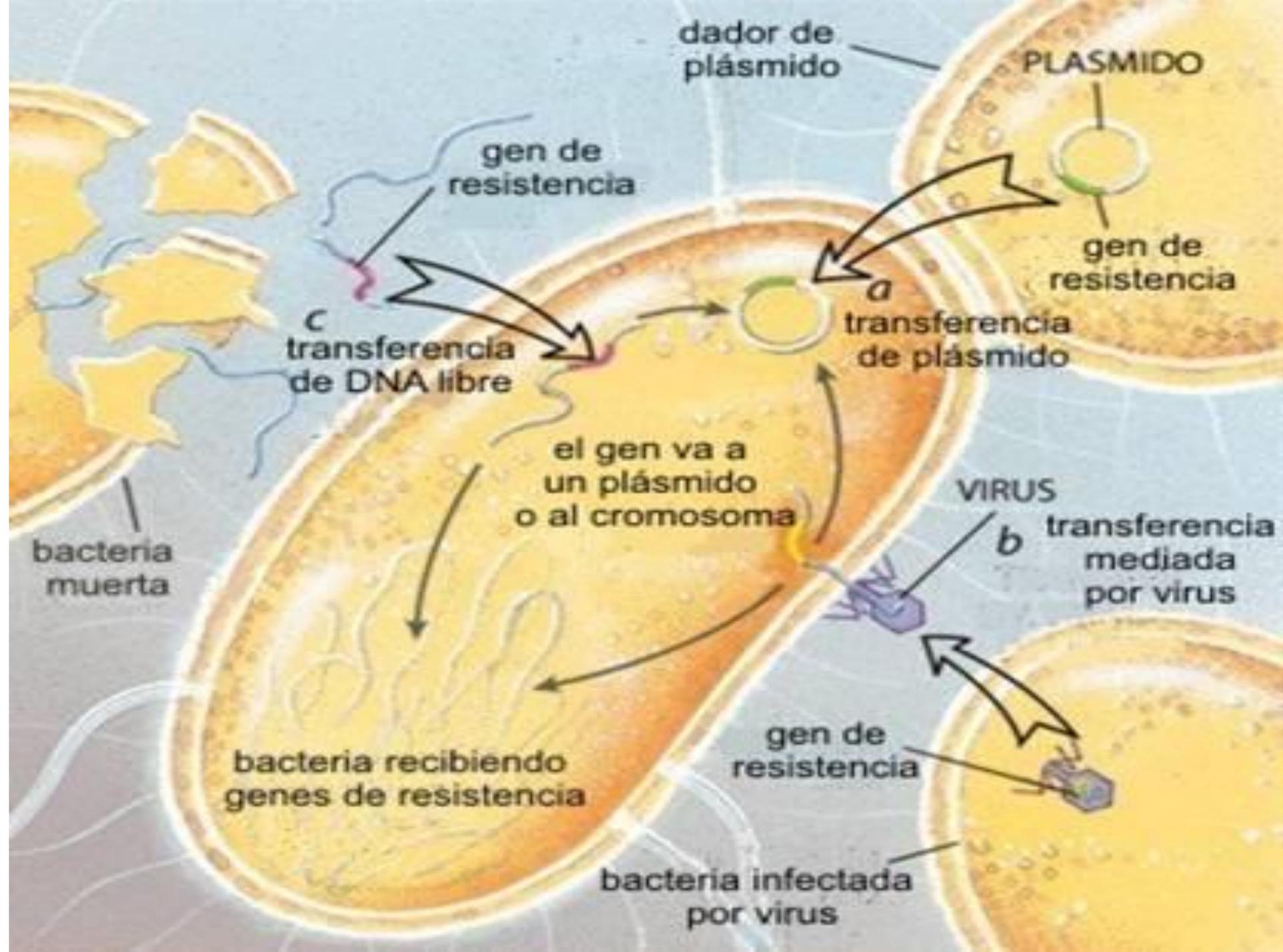
## Resistência Adquirida

- Parte da amostra é resistente

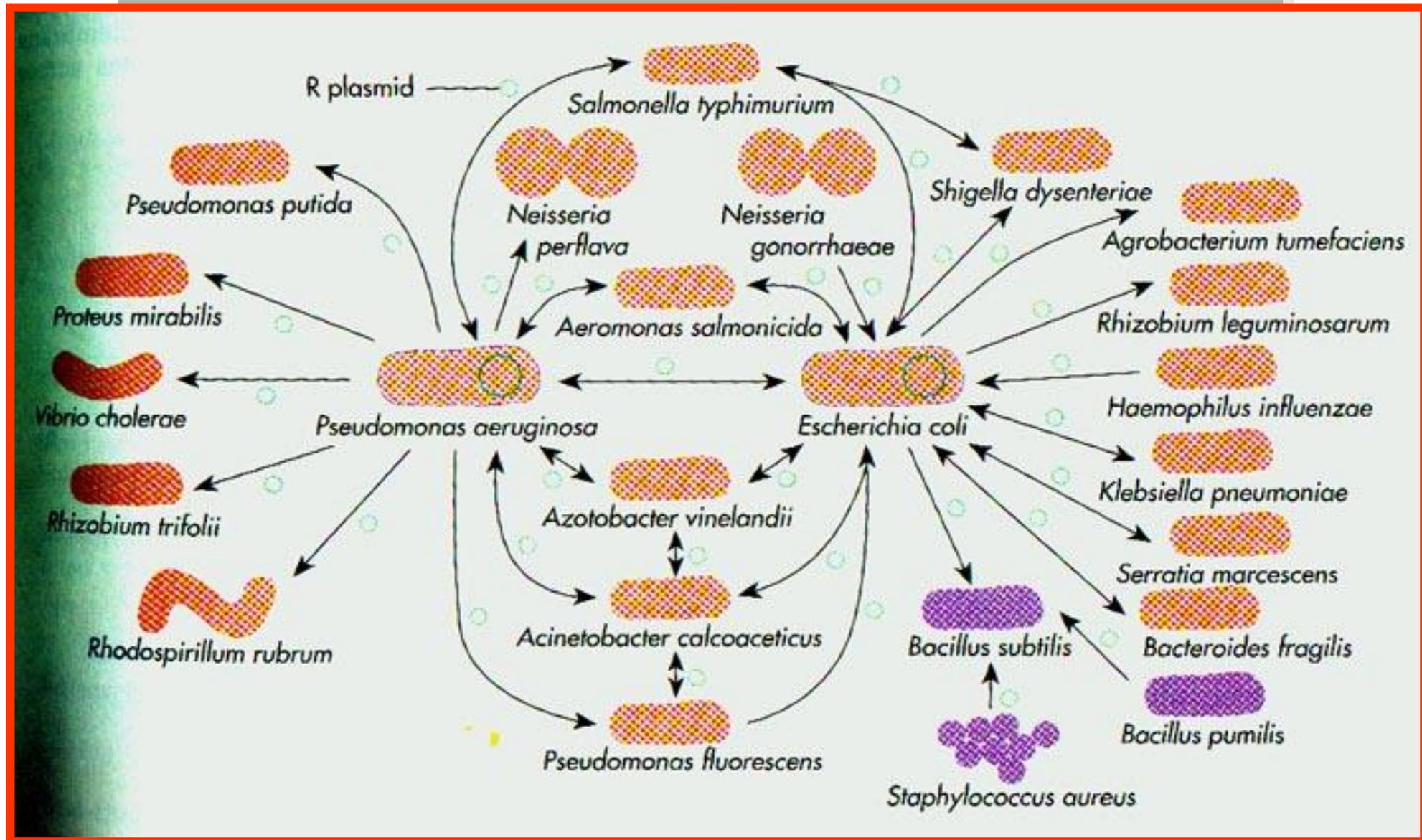
o antibiótico **NÃO** induz a resistência, mas seleciona o mais resistente

# Origem da Resistência...

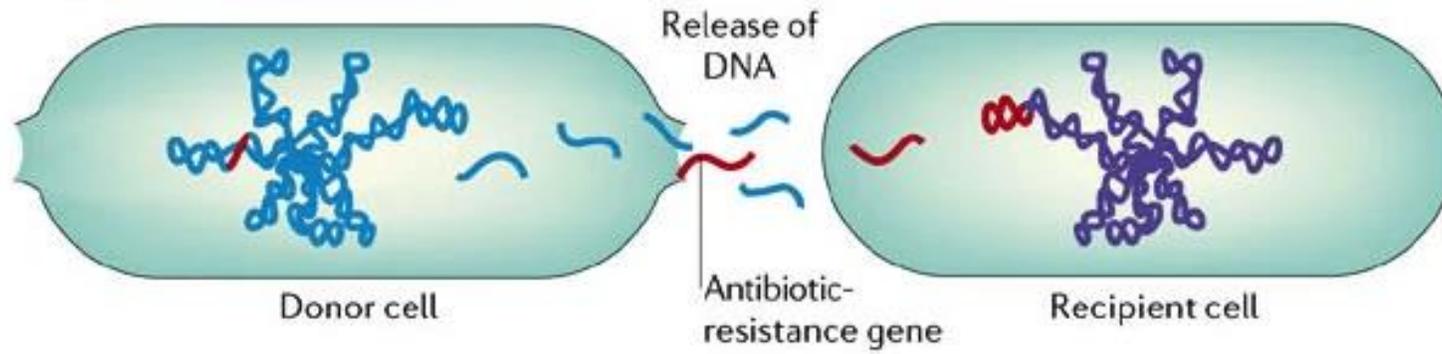
- **resistência cromossomal**  
(mutações cromossômicas)
- **resistência extracromossomal**  
(plasmídeo de resistência)



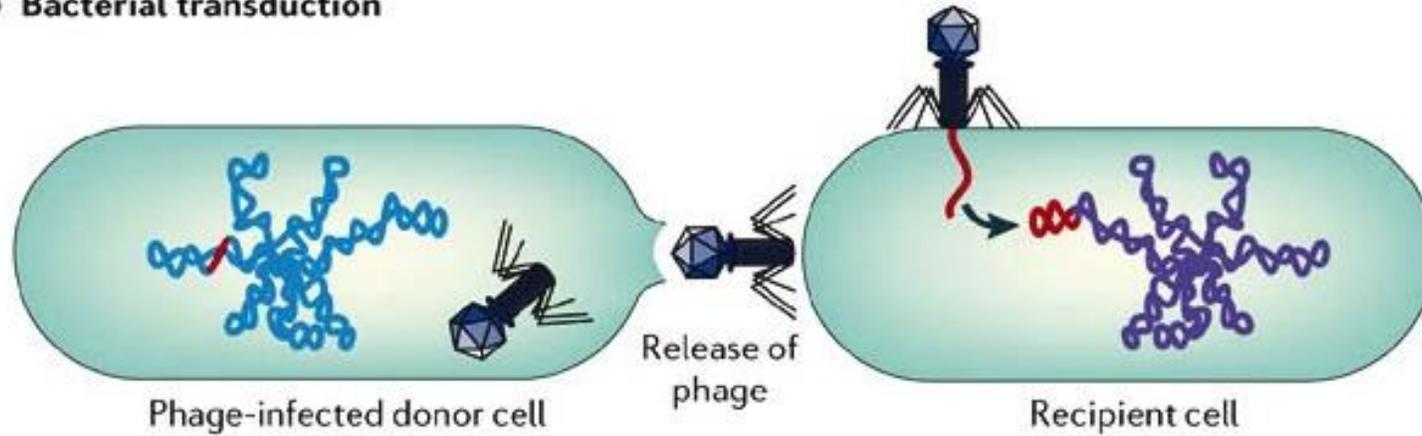
# Transmissão horizontal da resistência bacteriana



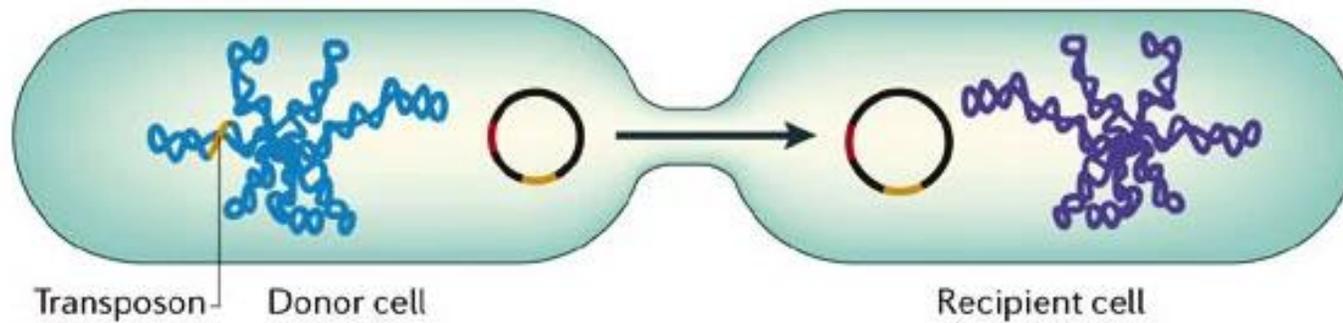
**a Bacterial transformation**



**b Bacterial transduction**



**c Bacterial conjugation**



# Mecanismos de resistência

1. Impermeabilidade do envoltório celular
2. Alteração de alvos
3. Enzimas modificadoras ou inativadoras
4. Sistema de efluxo de drogas

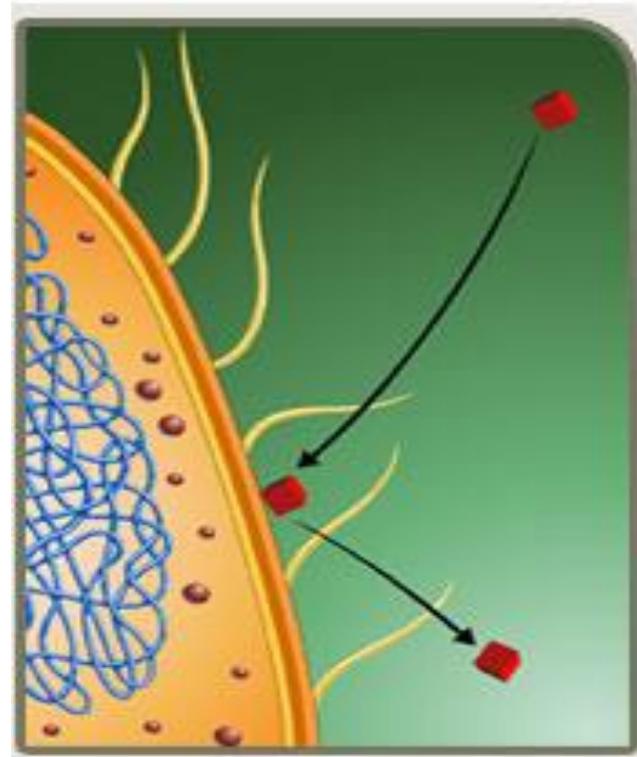


# Mecanismos de resistência

## 1. Impermeabilidade do envoltório celular

$\beta$ - lactâmicos

Aminoglicosídeos



# 1. Impermeabilidade do envoltório celular

$\beta$ -lactâmicos



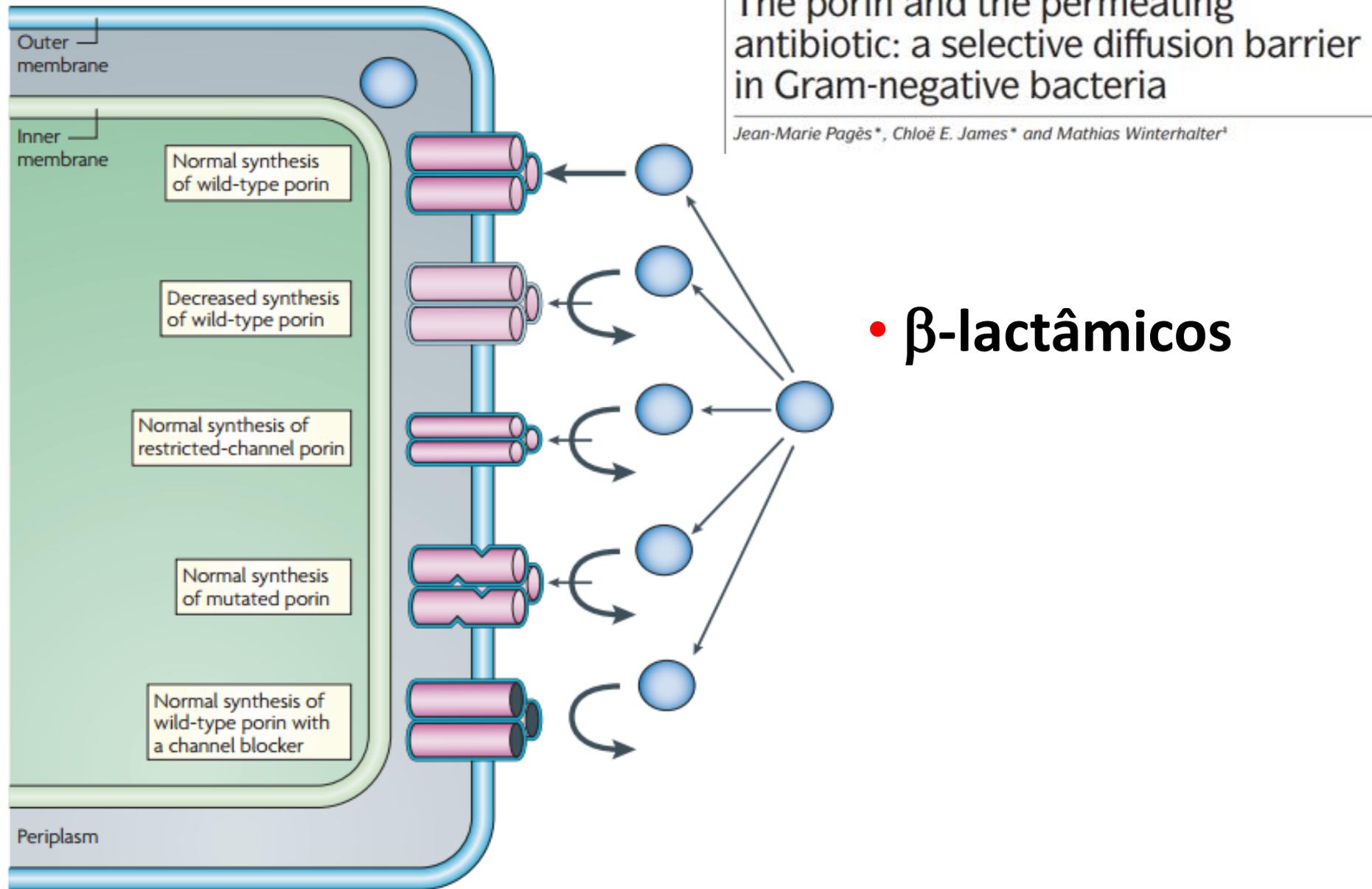
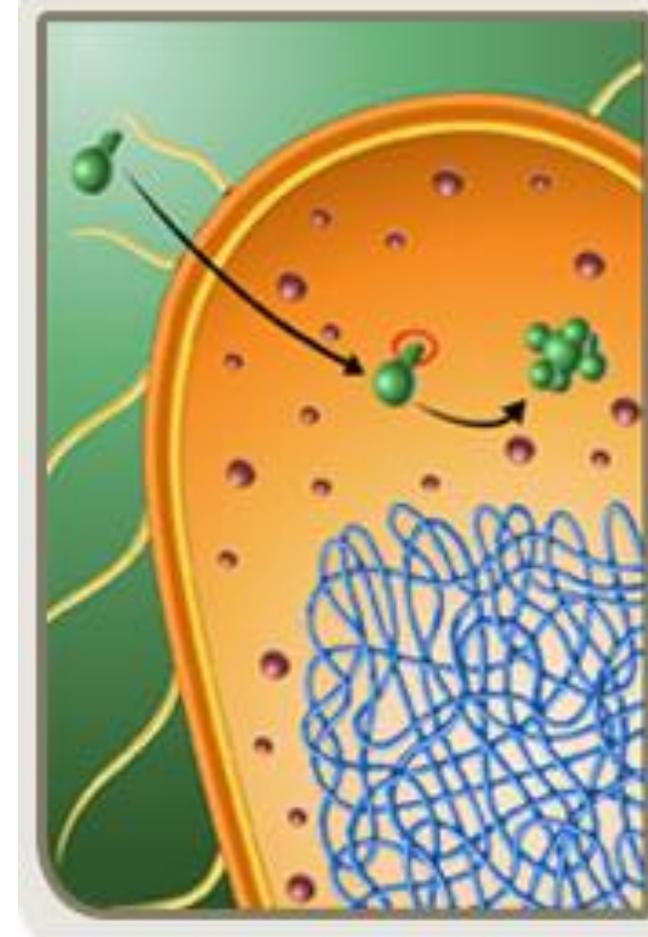


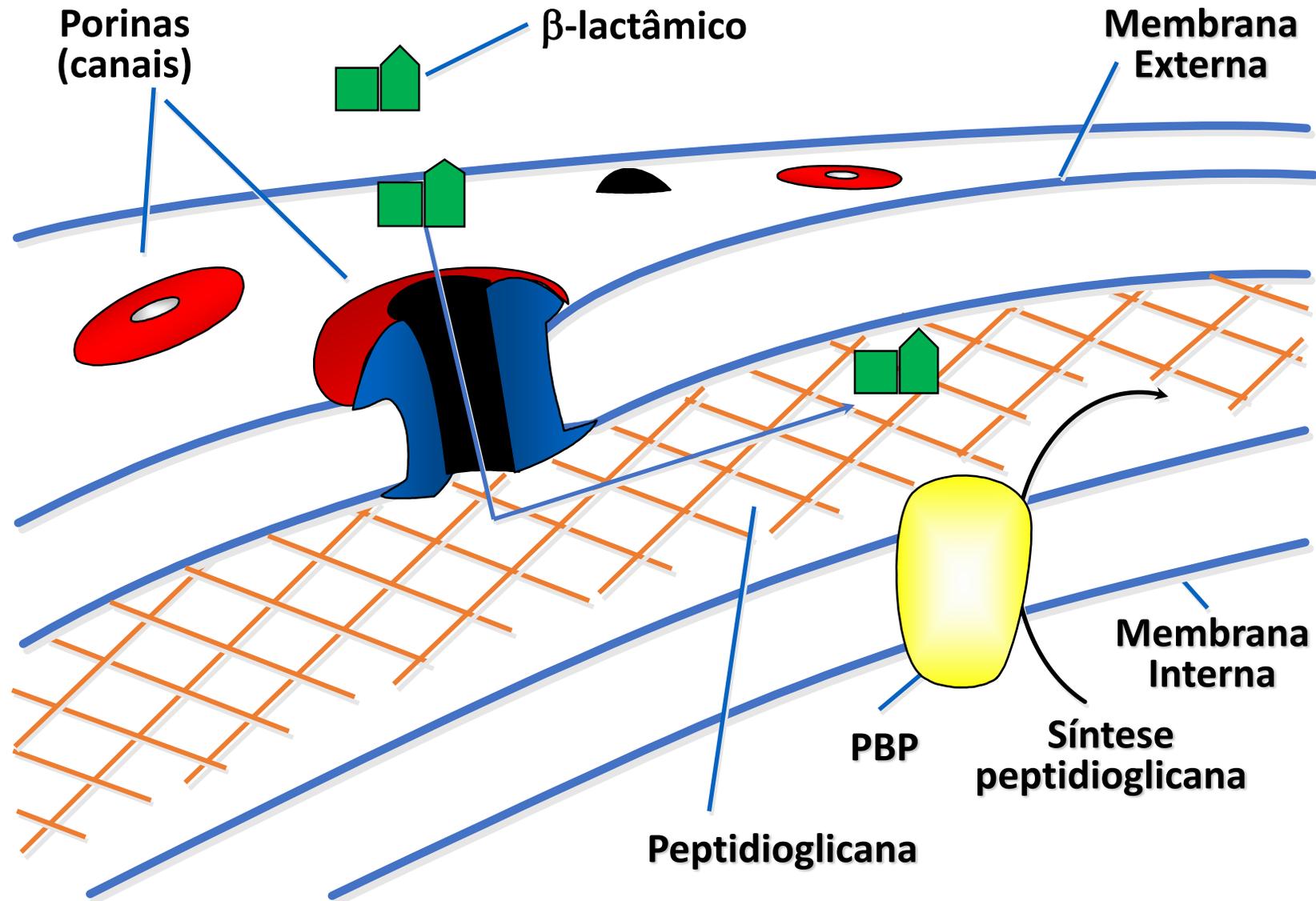
Figure 1 | **Multidrug resistance mechanisms associated with porin modification.**

## 2. Alteração de alvos

$\beta$ - lactâmicos  
Aminoglicosídeos  
Quinolonas  
Sulfonamidas  
Trimetoprim  
Macrolídeos  
Tetraciclina

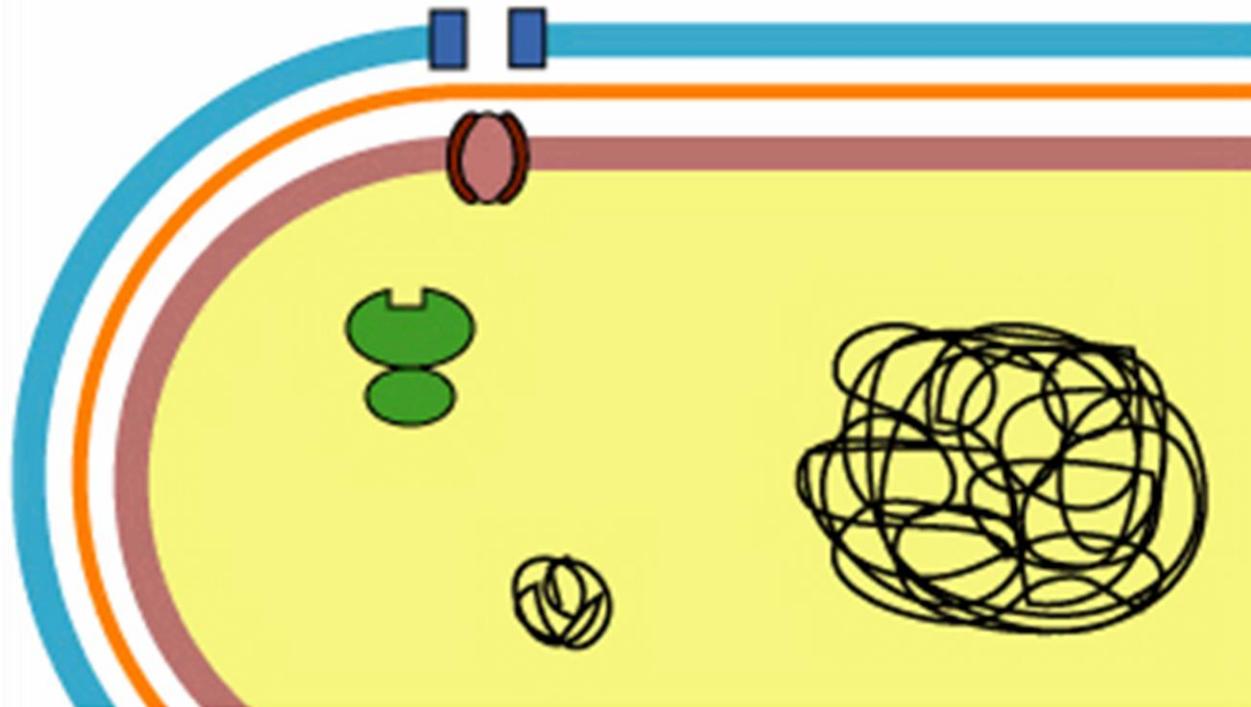


## 2. Resistência mediada por alteração de alvo



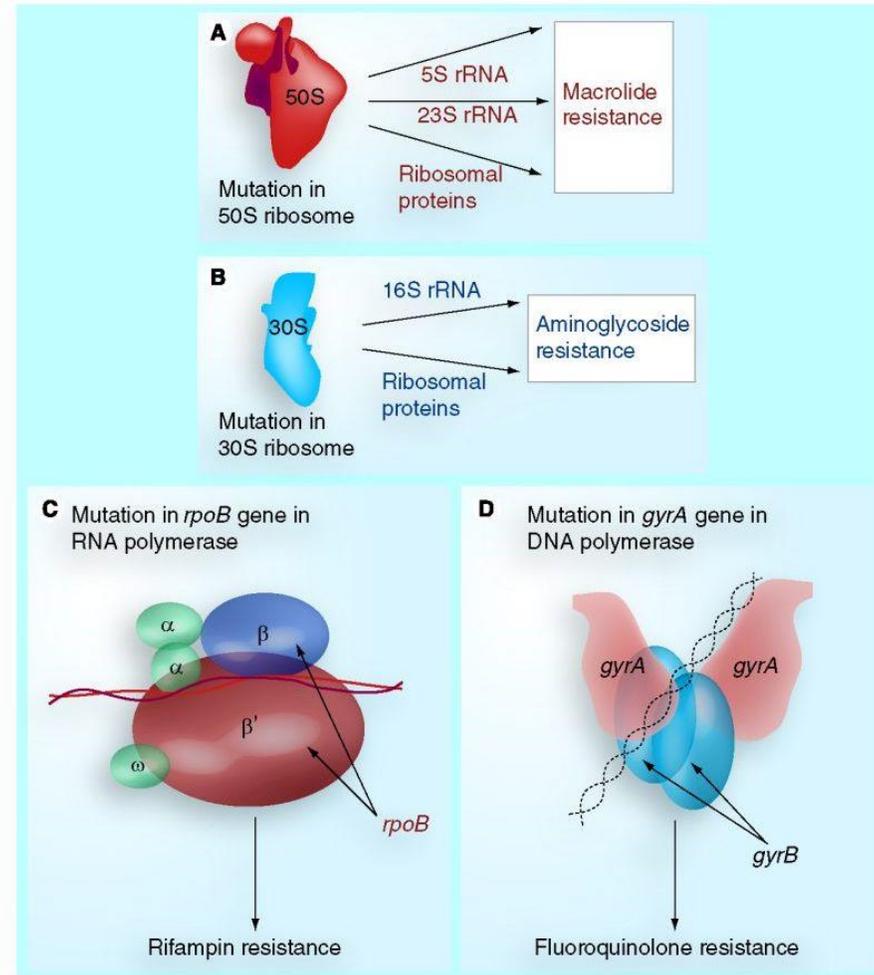
## 2. Resistência mediada por alteração de alvo

### Macrolídeo ( Eritromicina)



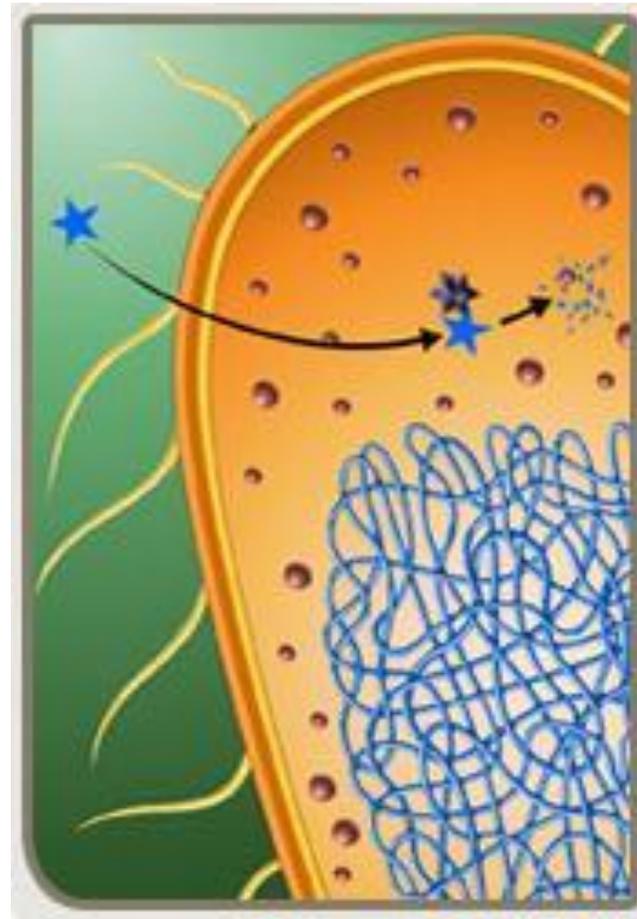
# 2. Resistência mediada por alteração de alvo

Medscape



### 3. Enzimas modificadoras e/ou inativadoras

$\beta$ - lactâmicos  
Aminoglicosídeos  
Tetraciclina



### 3. Enzimas modificadoras e/ou inativadoras

$\beta$ - lactâmicos

$\beta$ -lactamases – inativadoras

Aminoglicosídeos

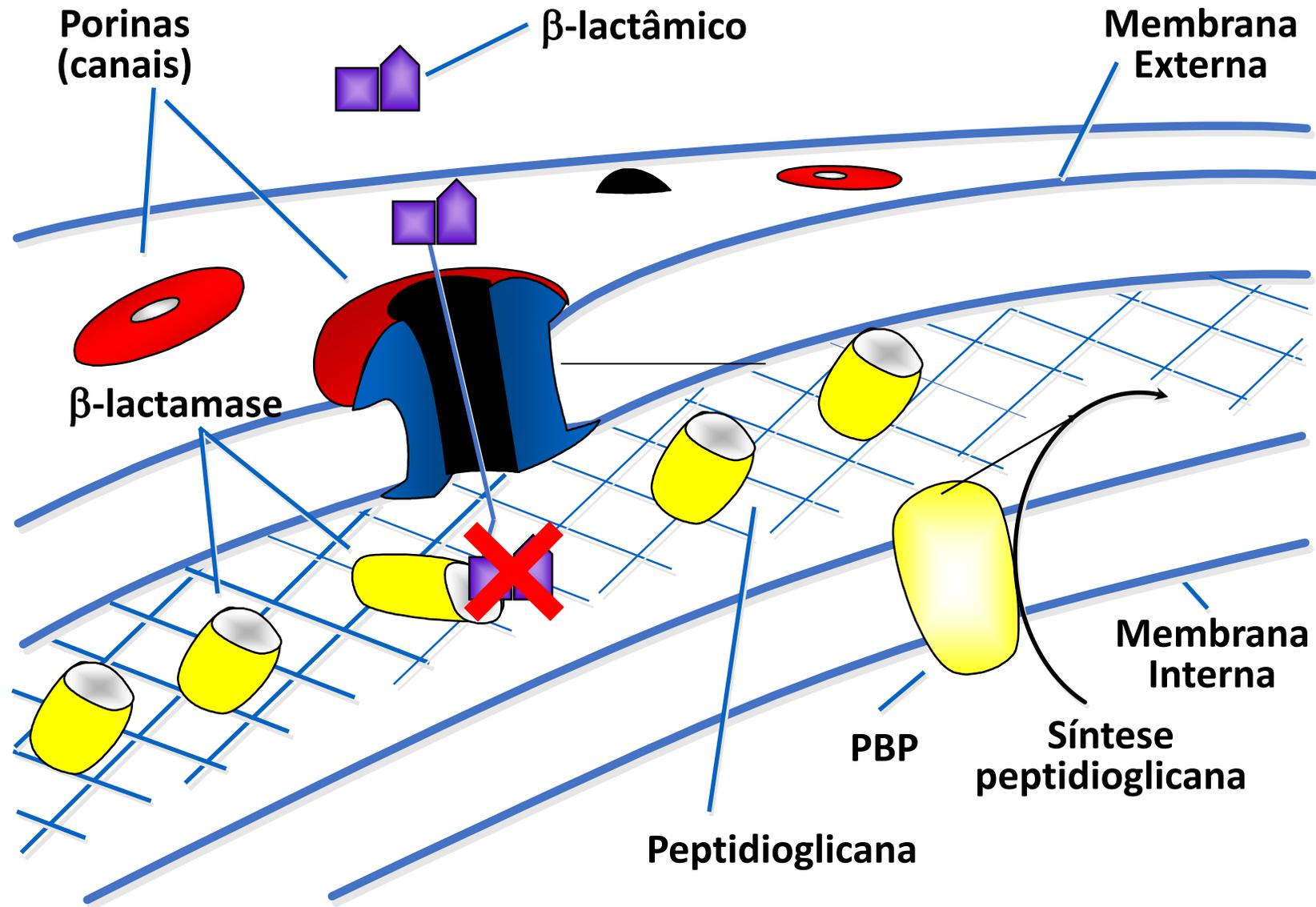
N-pacetiltransferase - modificadoras

O-adeniltransferase

O-fosfotransferase

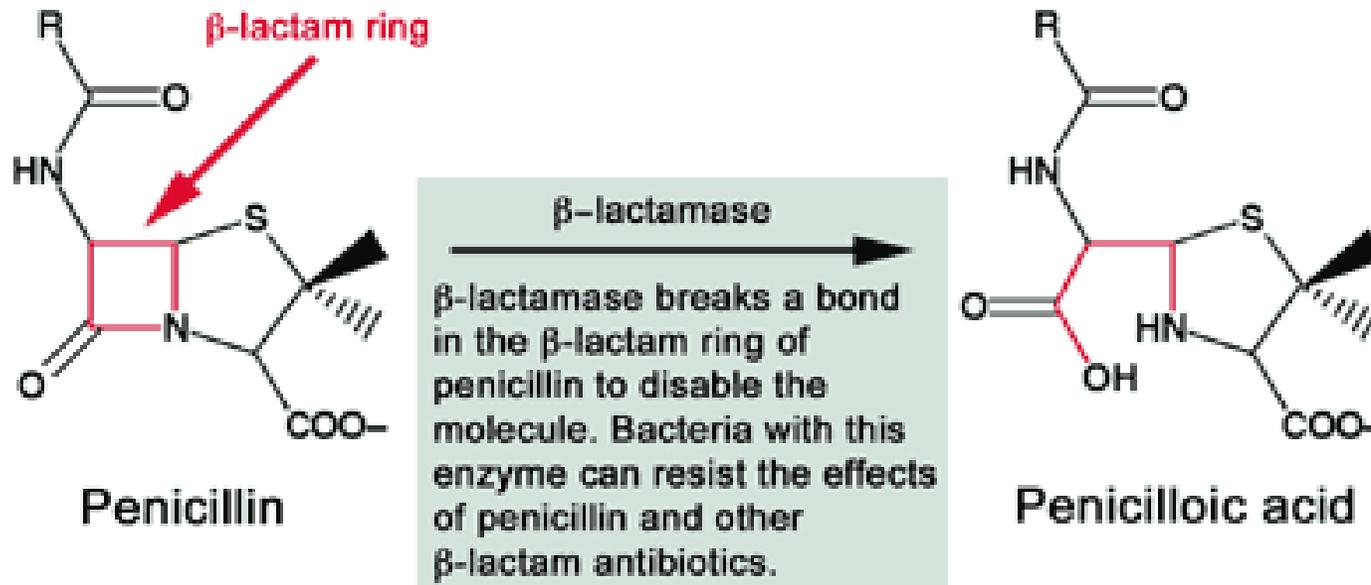
Tetraciclina

# Resistência mediada por beta-lactamases



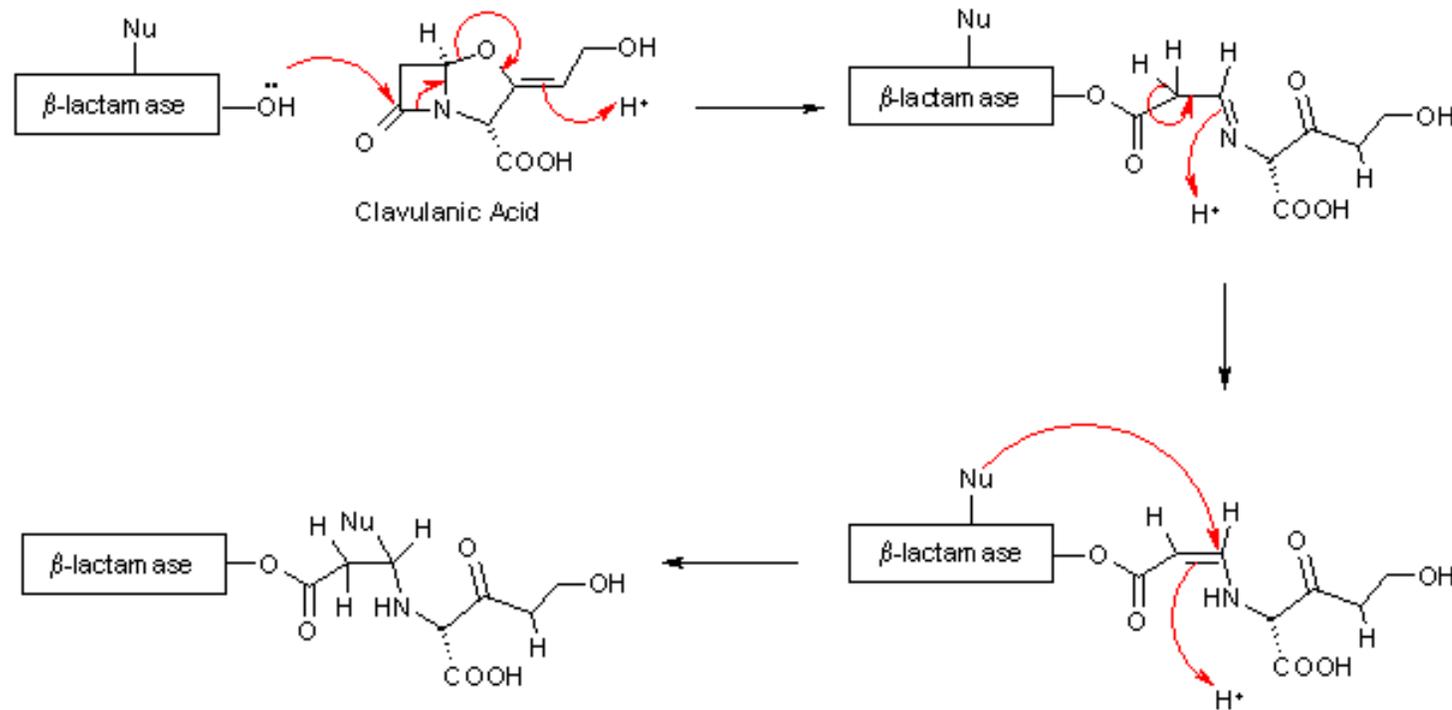
# Inativação do antibiótico

## Penicillin Resistance



Adaptado de: [http://www.wiley.com/college/pratt/0471393878/student/activities/bacterial\\_drug\\_resistance/index.html](http://www.wiley.com/college/pratt/0471393878/student/activities/bacterial_drug_resistance/index.html)

# Ácido Clavulânico: Inibidor de $\beta$ -lactamases



## 4. Sistema de efluxo de drogas

$\beta$ - lactâmicos

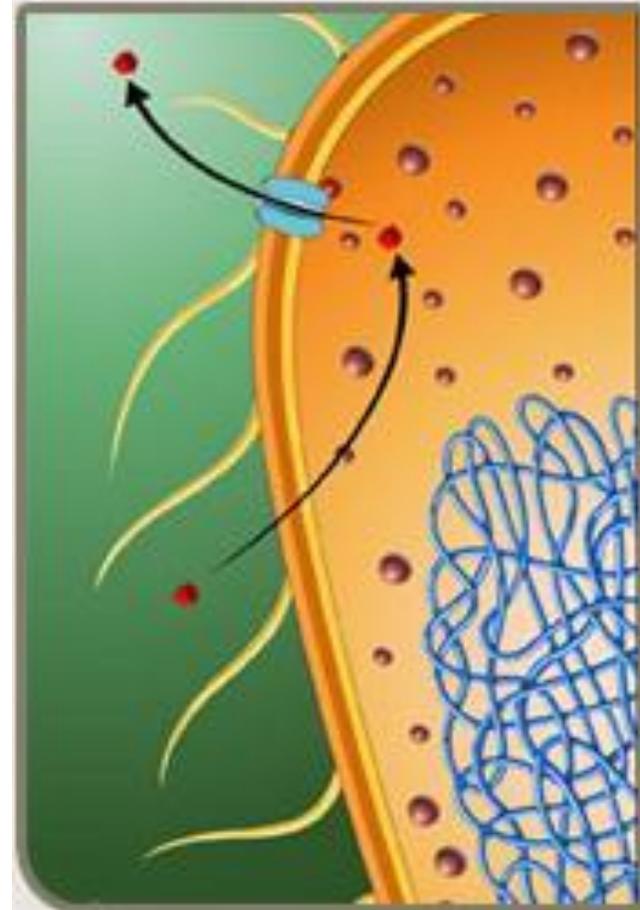
**Tetraciclina**

Aminoglicosídeos

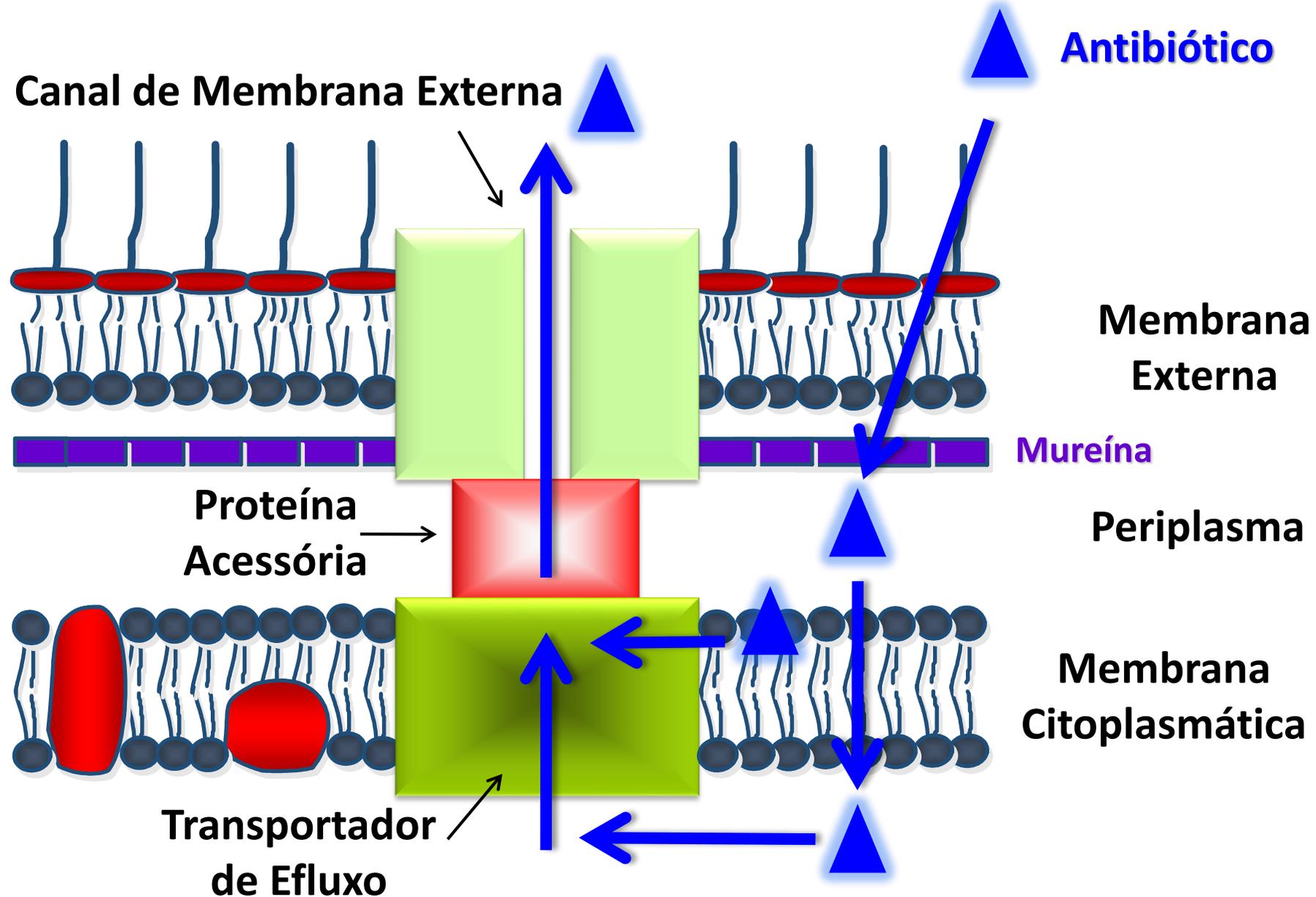
Quinolonas

Macrolídeos

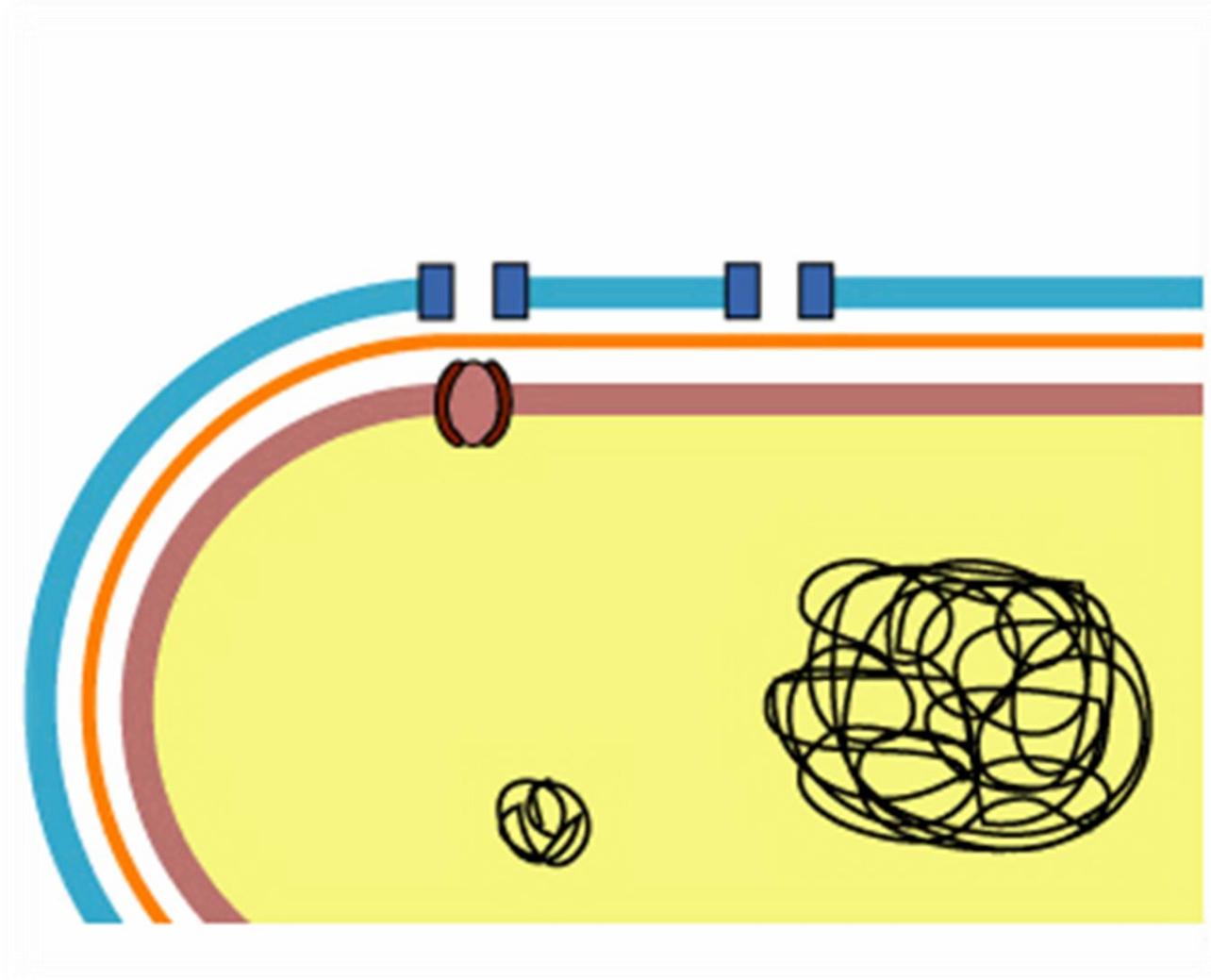
Cloranfenicol

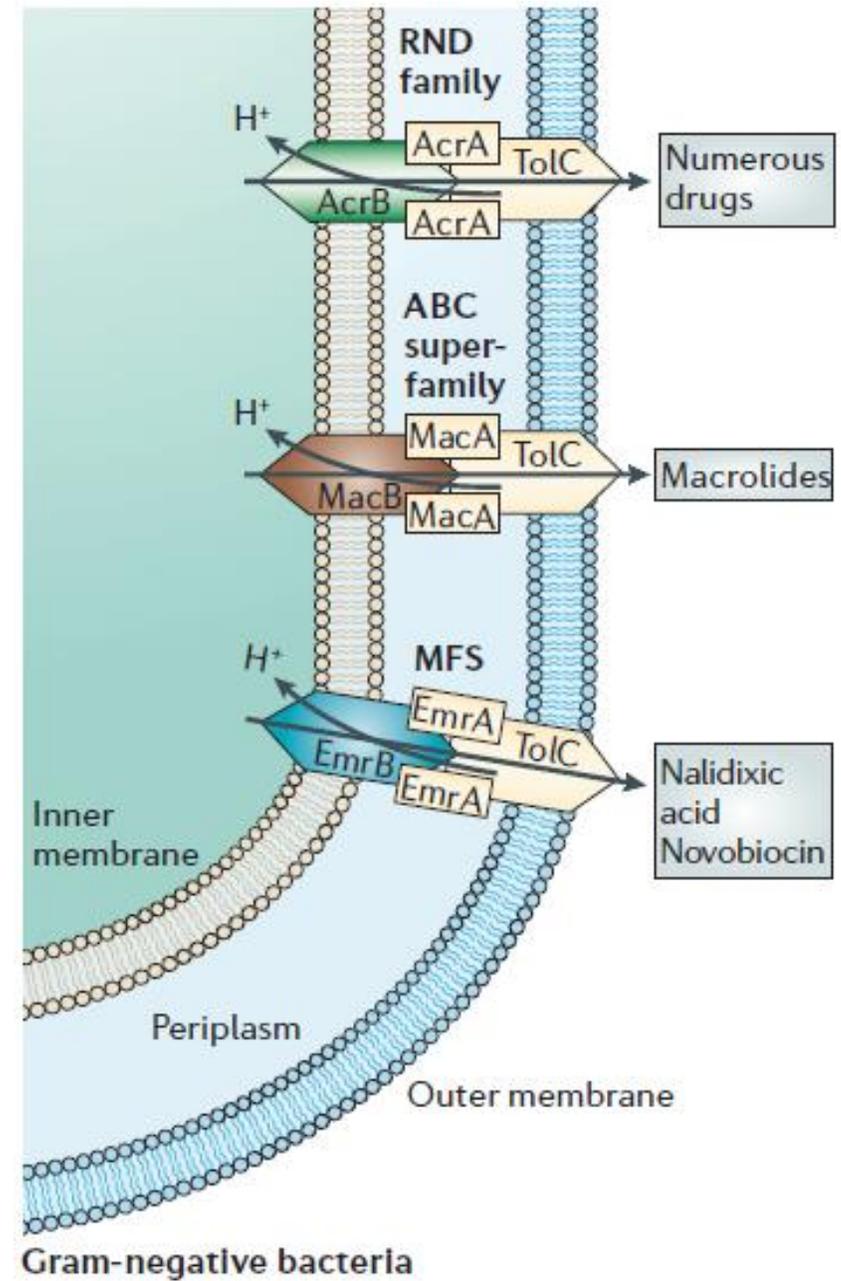
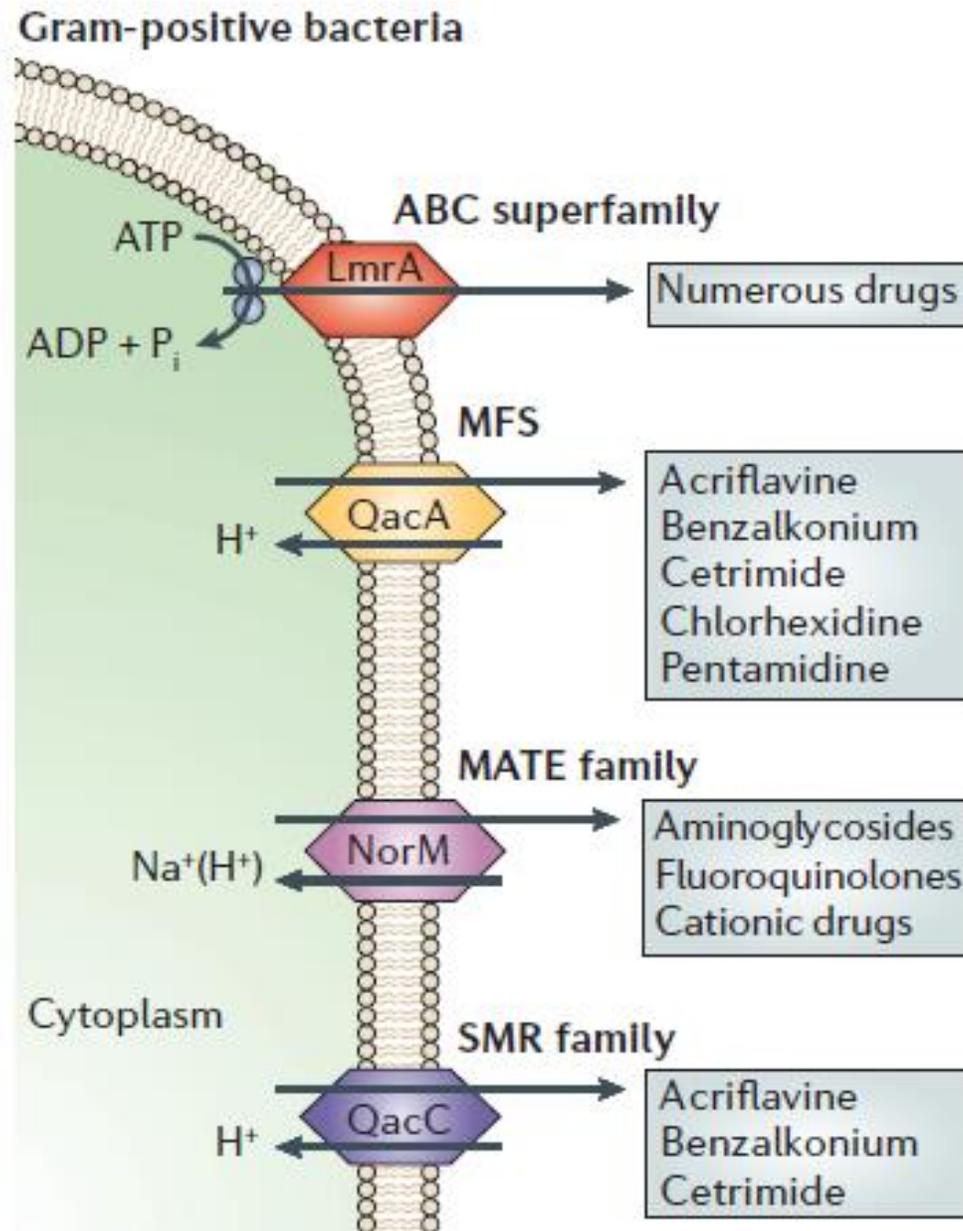


## 4. Resistência mediada por bomba de efluxo



# 4. Bomba de eflujo

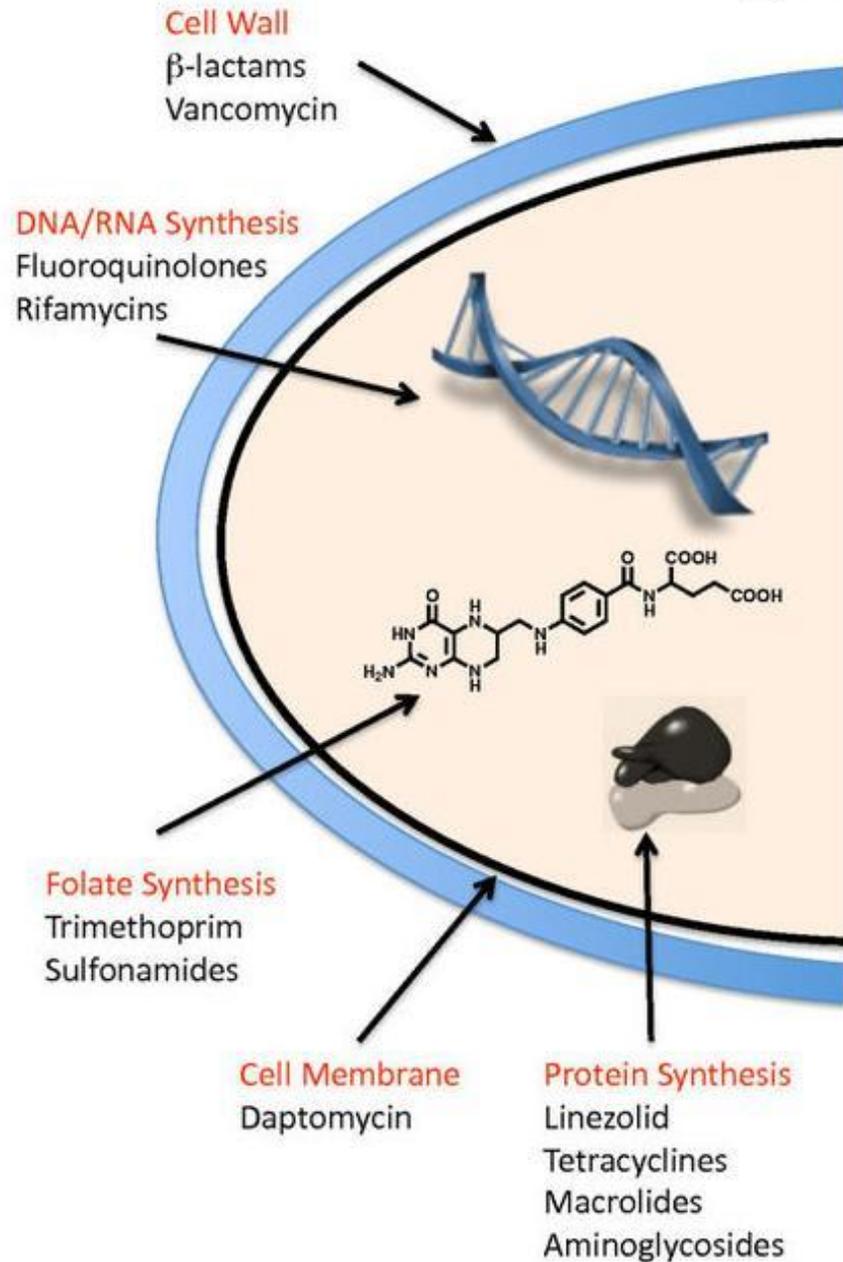




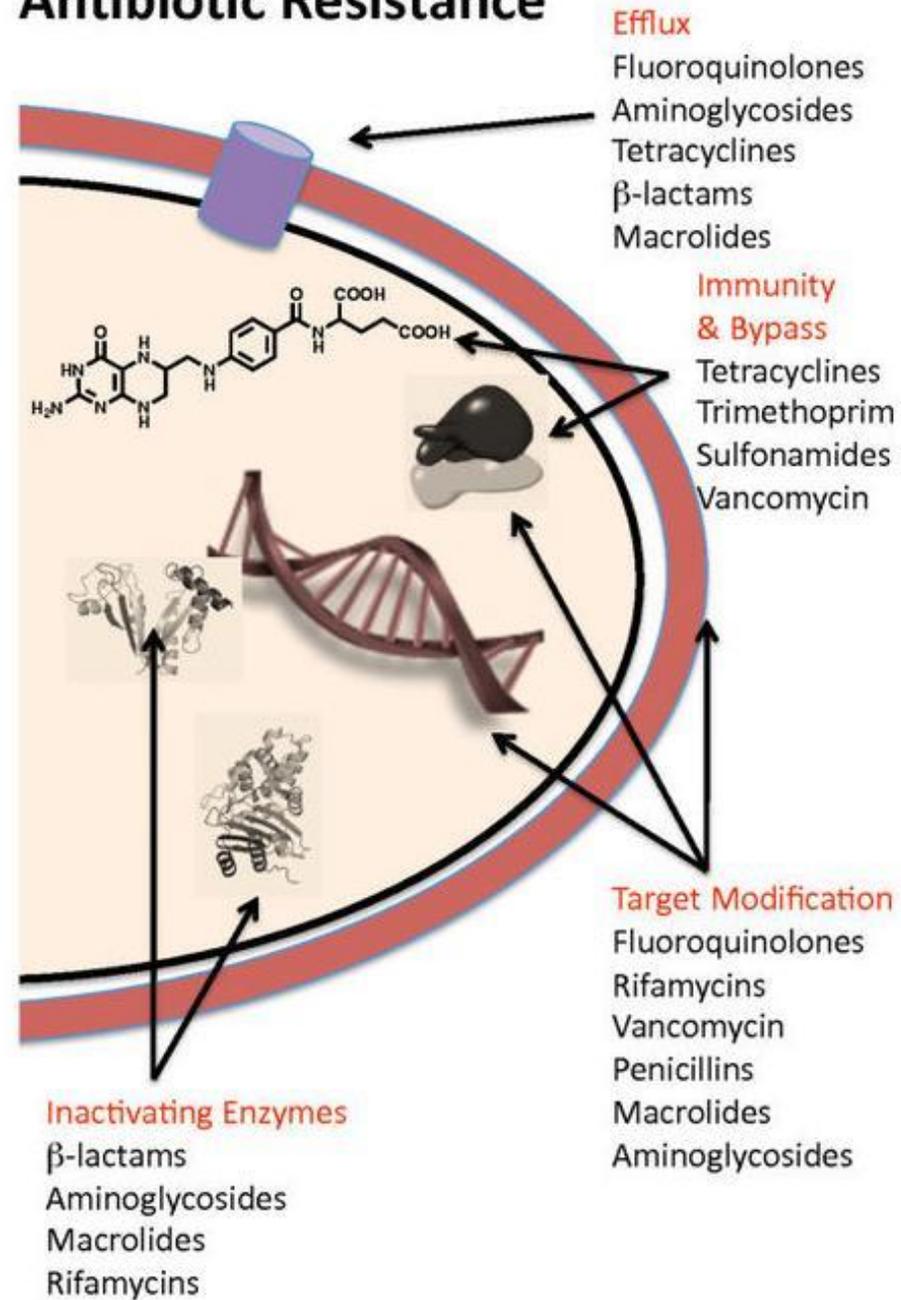
# Sistemas de efluxo

- **Sistemas de múltiplos componentes de membrana;**
- **Transporte de substratos para fora da célula;**
- **Transporte ativo;**
- **Ex: Transportadores do tipo ABC.**

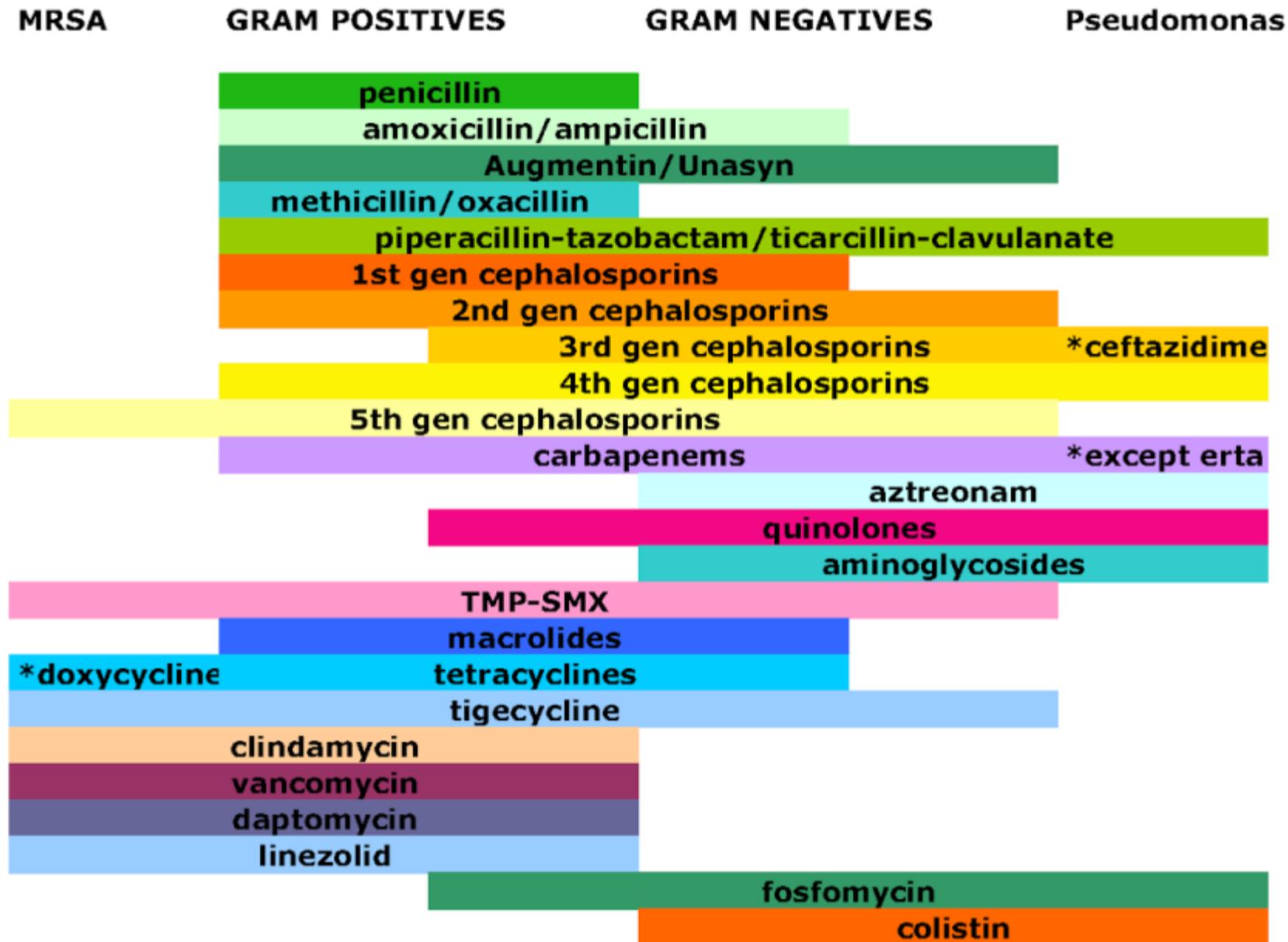
## Antibiotic Targets



## Antibiotic Resistance



# Espéctro de ação dos antimicrobianos



# Resistência à antibacterianos e impacto na sociedade

# Superbactérias

O uso indiscriminado de antimicrobianos exerce uma enorme Pressão Seletiva para a manutenção e ampliação da **Resistência bacteriana**.

**KPC** → *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (1996)

**Codificam resistência a todos os beta-lactâmicos exceto carbapenens**

**VISA** → *Staphylococcus aureus* intermediário à vancomicina (1990)

**VRSA** → *Staphylococcus aureus* resistente à vancomicina (2002)

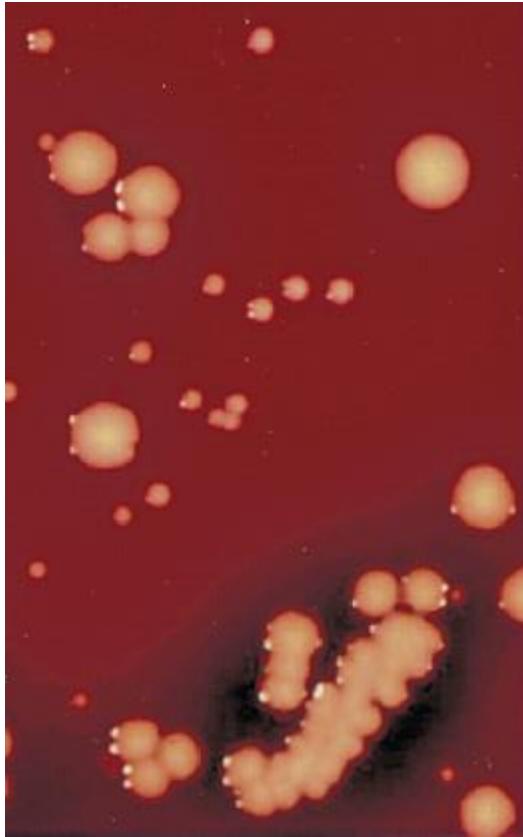
**MRSA** → *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (1961)

**MANTER  
PORTA  
FECHADA  
EMPURRE**

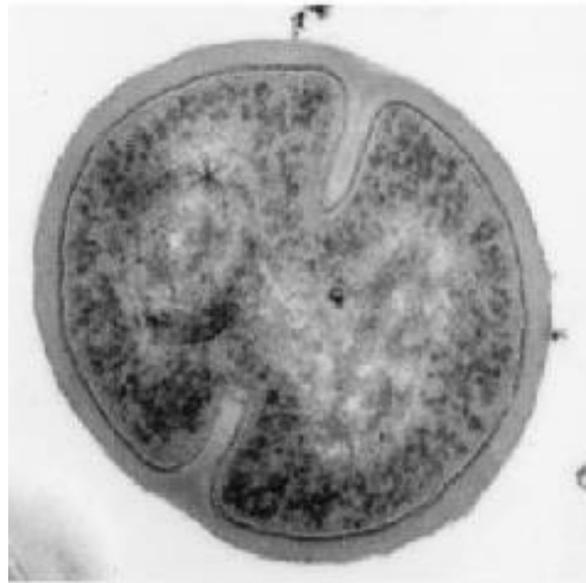
**ATENÇÃO:  
ENTRADA PERMITIDA  
SOMENTE COM O USO DE  
AVENTAL, LUVAS E PROPÉ.  
GRATA**

**KPC**

# VISA

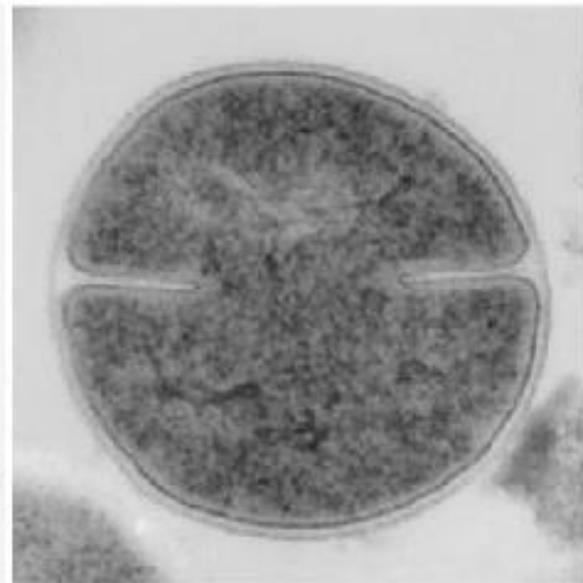


**Mu50**



$35.02 \pm 4.01$

**Mu50-P35**



$24.45 \pm 7.80$

# MRSA- *S. aureus* resistente à metilina

- Resistente à  $\beta$ -lactâmicos
- Tratamento pode ser realizado com vancomicina
  - Já relatada resistência
- Inicialmente restrito à ambiente hospitalar
  - Imunodeprimidos e idosos
  - Infecções de pele fora do ambiente hospitalar
- Responsável por ~95.000 óbitos nos EUA em ambiente hospitalar no ano de 2005



# VRE – Enterococos resistentes à Vancomicina

- Enterococos normalmente presentes flora intestinal e vaginal
- Infecções de vias urinárias, sanguíneas, válvulas do coração, meningites associadas a catéteres ou cirurgias
- Resistência à vancomicina  $\beta$ -lactâmicos, aminoglicosídeos e macrolídeos
- EUA 1 em cada 3 infecções por enterococos em UTI
  - 1989 → 0,3% VRE
  - 1993 → 6,9% VRE

O tratamento da MDR exige o uso de medicamentos de 2ª linha → mais tóxicos, mais caros, e demoram mais para fazer efeito



Resistência a esses medicamentos surge através dos mesmos mecanismos de transformação de TB para MDR-TB (Mutações)



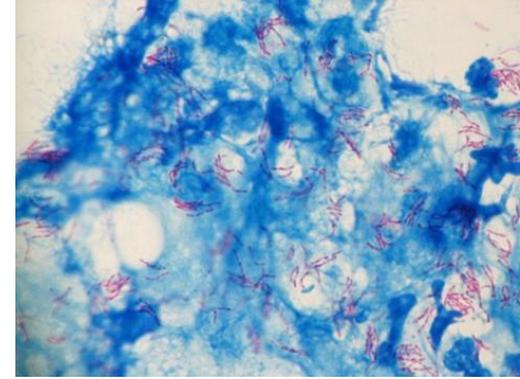
Mutantes conseguem resistir a 3 ou mais classes de medicamentos de 2ª linha dentre as 6 ministradas



Está criada a linhagem **XDR-TB** (Extremamente resistente)

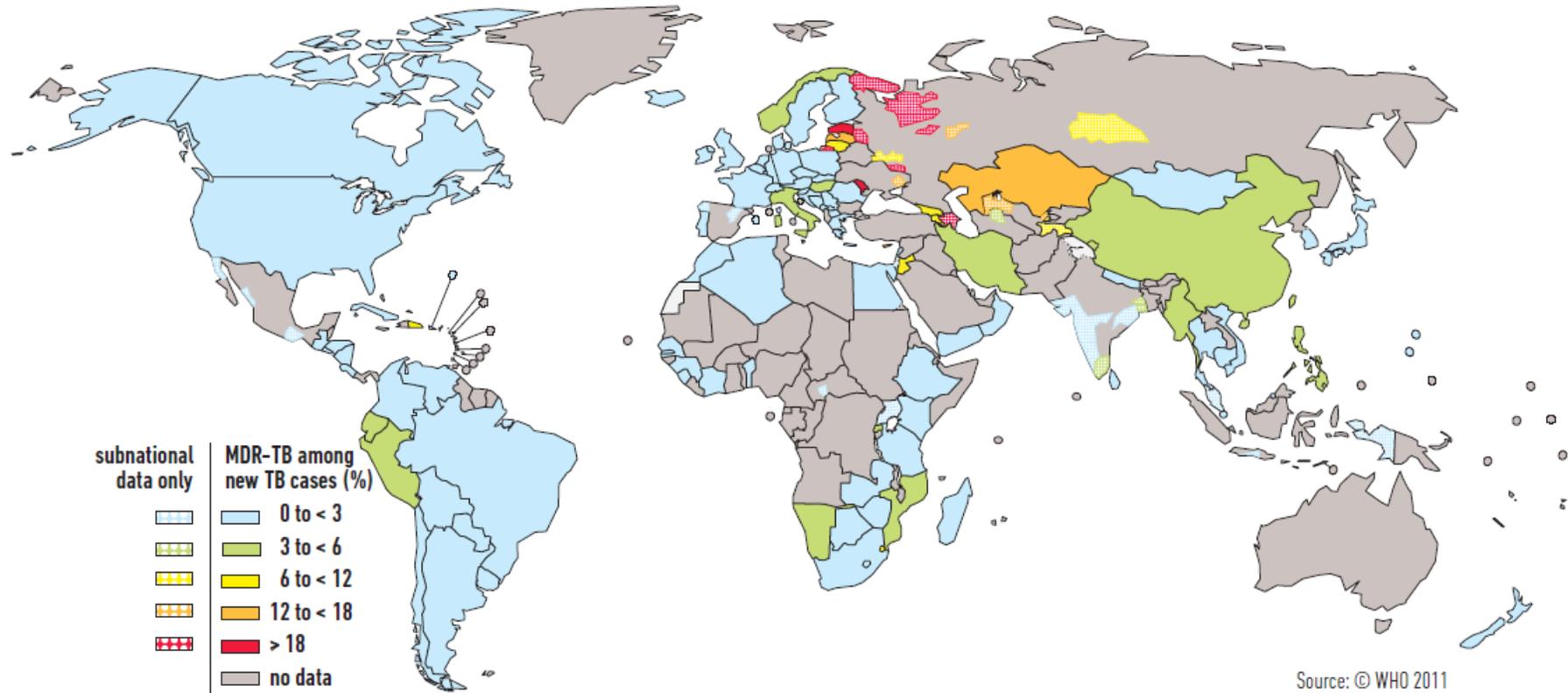


# Tuberculose



- 1/3 da população mundial é infectada com *Mycobacterium tuberculosis*.
- A cada ano, 9 milhões de pessoas adoecem de tuberculose no mundo e há cerca de 2 milhões de mortes por causa desta doença.
- MDR TB : Resistente a pelo menos isoniazida e rifampicina (drogas de 1ª escolha).
- XDR TB: fluoroquinolonas + 1 das 3 drogas injetáveis de 2ª linha (amicacina, canamicina e capreomicina).
  - 30% possibilidade de cura (EUA).
- TDR TB: resistentes a todas as drogas disponíveis.

## Percentage of MDR-TB among new TB cases, 1994–2010



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

# Ter em mente:

- A análise de 400.000 culturas microbianas, geraram apenas 3 drogas utilizáveis
- Resistência a antibióticos representa um alto custo, pois o desenvolvimento de novas drogas é extremamente caro.

# Recomendações

- **Não receitar antibiótico sem necessidade**
- **Esclarecer sobre a resistência antibacteriana**
- **Lavar as mãos entre os pacientes**
- **Verificar o estado imunológico do paciente**
- **Contato com as bactérias em ambiente hospitalar**
- **Identificar rapidamente o paciente com resistência bacteriana**

## Fatores que Podem Reduzir a Incidência de Resistência a Antimicrobianos em Bactérias

- ❑ **Procedimentos terapêuticos e práticas hospitalares corretos**
- ❑ **Combinações de antibacterianos**
- ❑ **Restrição ao uso de antibacterianos, sobretudo os mais eficazes**

# Propriedades Ideais dos Antibacterianos de Uso Clínico



Toxicidade Seletiva

Amplo Espectro de Ação

Efeitos colaterais

Distribuição tecidual

Degradação lenta

Baixa Frequência de Resistentes

Baixo custo

29/11/2010 08h53 - Atualizado em 29/11/2010 08h53

## **Farmácias começam a reter receita de antibióticos**

Novas regras entraram em vigor no domingo (28).  
Prescrição médica deve ter validade de dez dias.

A prescrição médica para antibióticos terá dez dias de validade e deverá estar em letra legível e sem rasuras. Além disso, precisa informar o nome do medicamento ou da substância prescrita sob a forma de Denominação Comum Brasileira (DCB), dosagem ou concentração, forma farmacêutica, quantidade e posologia; nome completo do paciente; nome do médico, registro profissional, endereço completo, telefone, assinatura e marcação gráfica (carimbo); identificação de quem comprou o remédio, com nome, RG, endereço e telefone; data de emissão.

No verso da receita, a farmácia deve anotar a data, quantidade e número do lote do remédio.