



ESTUDO SOBRE O IMPACTO DO AUMENTO DA RESISTÊNCIA BACTERIANA NOS TRATAMENTOS POR ANTIBIÓTICOS PARA INFECÇÕES PULMONARES EM PORTADORES DE FIBROSE CÍSTICA¹

Isabella Carolina Plantes Machado², Mário Rene R. M. de Souza³

Resumo

A Fibrose Cística é uma doença genética rara, do tipo autossômica recessiva e, tem como ponto de origem uma mutação no gene *CFTR*, a qual afeta o braço longo do cromossomo 7. Essa mutação no gene que codifica a proteína *CFTR*, interfere diretamente no canal de cotransporte de ÍONS Na⁺ e CL⁻ na superfície das células epiteliais e acarreta no acúmulo do muco produzido pelo próprio organismo humano, principalmente nos pulmões, o que por sua vez pode causar obstrução pulmonar, infecções e inflamações recorrentes nas vias aéreas, além de outros problemas de saúde que afetam o corpo do paciente de maneira geral, entre eles o funcionamento do sistema reprodutor e do sistema digestório, sendo considerada uma doença multissistêmica. O tratamento é, portanto, extremamente vital para a qualidade de vida, morbidade e mortalidade desses indivíduos, em sua grande maioria ainda, no período da infância. Com o observado aumento de resistência bacteriana aos antibióticos dentro e fora do ambiente hospitalar e o fato desses pacientes já realizarem o uso contínuo dos mesmos, o risco de se obter uma infecção bacteriana com patógeno multirresistente é extremamente alto, sendo assim, entender dentro da realidade do paciente portador de FC, o microbioma pulmonar encontrado nesses indivíduos, seus mecanismos de ação e/ou resistência são de extrema importância, visto que a sua mortalidade e morbidade estão relacionadas a isso e que infecções pulmonares crônicas nesses pacientes podem ser complexas e diversificadas. Este trabalho tem por objetivo identificar os principais patógenos resistentes à antibióticos dentro da realidade da Fibrose Cística, avaliando seu impacto no tratamento, na qualidade de vida do paciente e outras implicações.

Palavras-chave: Fibrose Cística. Infecção pulmonar. Microbioma. Resistência à fármacos. Bactérias Multirresistentes. Resistência Bacteriana.

1 Introdução

Já faz algum tempo que a Fibrose Cística deixou de ser uma doença totalmente desconhecida para boa parte da população, fora da comunidade médica e dos próprios portadores e suas famílias, tornando-se inclusive temas de variadas mídias, como por exemplo o livro e filme “*Five feet apart*” (2019), trazendo a história de Will e Stela, dois jovens portadores de FC e que precisam manter a distância segura de 2 metros para evitar qualquer tipo de contaminação bacteriana entre si, na esperança de Stela alcançar o tão sonhado transplante pulmonar.

Sendo uma doença classificada como rara, de origem genética e do tipo autossômica recessiva, tem como ponto de origem uma mutação no gene da proteína *CFTR* (*Cystic Fibrosis*

¹ Trabalho de conclusão de curso apresentado aos professores do Curso de Biomedicina, da Universidade Tuiuti do Paraná, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina. Orientador: Professor Mário Rene S.M.de Souza

² Acadêmica do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR); Endereço para correspondência: bellamachado55@gmail.com

³ Docente do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR); Endereço para correspondência: mario.rene@utp.br



Transmembrane Conductance Regulator), a qual afeta o braço longo do cromossomo 7, codificador dessa proteína, e interfere diretamente no canal de cotransporte de Na⁺ e CL⁻ com a água na superfície das células epiteliais, através da membrana celular e acarreta em acúmulo do muco produzido naturalmente pelo organismo humano (VENDRÚSCULO, DONADIO E PINTO, 2021.), o qual por sua vez pode causar obstrução pulmonar, infecções e inflamações recorrentes no pulmão e vias aéreas, além de outros problemas de saúde que afetam o corpo do paciente de maneira geral, entre eles o funcionamento do sistema reprodutor e do sistema digestório, sendo considerada uma doença multissistêmica (RIBEIRO *et al.*, 2021). O tratamento é, portanto, extremamente vital para a qualidade de vida, morbidade e mortalidade desses indivíduos, em sua grande maioria ainda, no período da infância, com o observado aumento de resistência bacteriana aos antibióticos dentro e fora do ambiente hospitalar e o fato desses pacientes já realizarem o uso contínuo de antibióticos, o risco de se obter uma infecção bacteriana com patógeno resistente e todas as complicações que a envolve é extremamente alta e preocupante.

No caso do paciente fibrocístico há bactérias com mecanismos de resistência de particular atenção, como por exemplo o *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), a *Pseudomonas aeruginosa* resistente aos carbapenêmicos e o Complexo *Burkholderia cepacia*, bactérias que uma vez instaladas no microbioma pulmonar do paciente, poderão ter sua carga microbiana reduzida, mas na maior parte dos casos não poderão ser erradicadas, tornando-se crônicas. Dessa forma, a infecção bacteriana também impede uma série de acontecimentos na vida desses indivíduos, como por exemplo o transplante pulmonar que tem como contraindicação absoluta a infecção crônica por agentes virulentos e/ou resistentes com pouco controle prévio ao transplante ou evidência de infecção ativa por *Mycobacterium tuberculosis* e como contraindicação relativa apresentar a colonização ou infecção por germes virulentos, cepas de micobactérias, infecção por *B. cepacia* e *B. gladioli* entre algumas outras cepas (LUTZ *et al.*, 2011 p.168).

Desta forma este trabalho tem por objetivo identificar os principais patógenos resistentes à antibióticos dentro da realidade da Fibrose Cística, avaliando seu impacto no tratamento, na qualidade de vida do paciente e outras implicações.

2 Metodologia

Foi realizado uma revisão sistemática de literatura por meio de artigos selecionados em busca eletrônica nas bases de dados científicos: PUBMED, SCIELO e GOOGLE ACADÊMICO. Foram utilizados artigos científicos, livros e pesquisas, com prioridade para os artigos dos últimos 10 anos, porém, incluindo alguns trabalhos relevantes que foram publicados anteriormente a esta data. A pesquisa bibliográfica foi realizada no período de fevereiro a setembro de 2022, com as palavras-chave a seguir em diferentes combinações e nos idiomas de Português e Inglês: Cystic Fibrosis, Pulmonary Infection, Microbiome, Drug Resistance, Multi-Drug-Resistant and Bacterial Resistance.



3 Discussão

3.1 A Fibrose Cística

O Ministério da Saúde vai definir uma doença rara como “aquela que afeta até 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos, ou seja, 1,3 pessoas para cada 2.000 indivíduos” (AMARAL e REGO, 2020) ela é uma doença crônica, progressiva e com alta mortalidade, sendo manifestada já na infância, e o diagnóstico precoce em conjunto com os devidos tratamentos são as principais ferramentas para aumentar a expectativa de vida do paciente em questão e nas últimas décadas, o tratamento dos sintomas da fibrose cística evoluiu com destaque em um conjunto de ações, desde a suplementação nutricional, a reposição de enzimas pancreáticas, a fisioterapia respiratória diária associada à nebulização prévia com muconolíticos, além do uso recorrente de antibióticos (orais, inalatórios e venosos) e anti-inflamatório. Como bem expressa Amaral e Rego (2020), nas últimas décadas houveram diversos avanços no diagnóstico e no tratamento da FC, o investimento em novas pesquisas e novas tecnologias cresceu e os avanços da medicina moderna, tornaram essa doença marcada anteriormente como comum e de alta mortalidade na infância, em uma “doença de adultos”, que de certa forma aprenderam a conviver com a fibrose cística.

No Brasil, isso também pode ser notado: diversos avanços no diagnóstico e tratamento da fibrose cística mudaram drasticamente o cenário dessa doença, com aumento expressivo da sobrevida e ganho em qualidade de vida. Vendrusculo, Donadio e Pinto (2021) em uma recente publicação no jornal brasileiro de pneumologia destaca que nas últimas décadas foram realizados diversos avanços no diagnóstico e tratamento da FC com um consequente aumento da expectativa de vida e que de acordo com dados da *Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry*, a mediana da sobrevida dos portadores de F.C. nos EUA é de 46,2 anos, muito parecida com a do Brasil sendo essa estimativa de 43,8 anos, uma das principais causas desse aumento se deve especialmente ao fato de que atualmente em todos os estados brasileiros, existe um programa de cobertura para a triagem neonatal da FC. Dessa forma, não houve apenas uma mudança na expectativa de vida, mas também na idade do diagnóstico para o paciente, tendo diminuído ao longo dos anos, com uma mediana de 3,7 meses em 2018.

3.2 Resistência Bacteriana

Gelatti *et al.* (2009, p. 501-506) vai relatar que a primeira vez que um antimicrobiano foi utilizado clinicamente foi contra uma amostra de *S. aureus*, a partir da descoberta da penicilina, que funcionou muito bem até a década de 1960, quando começaram a aparecer isolados resistentes a esse antimicrobiano. Para contornar o problema, foi criado o beta-lactâmico sintético metilina, que era resistente à ação das beta-lactamases que o *S. aureus* produzia. Entretanto, logo após o advento da metilina, surgiram relatos de amostras resistentes também a esse antimicrobiano, além



da expressão de multirresistência. Essas cepas foram denominadas de MRSA (*S. aureus* resistente à meticilina) e são resistentes a todos os antimicrobianos beta-lactâmicos, na figura 1 a seguir, tem-se, em inglês, os antibióticos testados, com ano de introdução e posterior ano em que se observou a aparição de mecanismos de resistência

Tabela 1: Em inglês: a linha do tempo da introdução dos antibióticos e o desenvolvimento de resistência aos mesmos.

| Antibiotics | Date Introduced | Date of Resistance Development |
|---------------------------------|--|--------------------------------|
| Penicillin | Discovery-1928 Mass production-1942 | 1940 |
| Tetracycline | 1950 | 1959 |
| Erythromycin | 1953 | 1968 |
| Methicillin | 1960 | 1962 |
| Gentamicin | 1967 | 1979 |
| Vancomycin | 1972 | 1988/2002 |
| Imipenem/Ceftazidime | 1985 | 1998/1987 |
| Levofloxacin | 1996 | 1996 |
| Linezolid | 2000 | 2001 |
| Daptomycin | 2003 | 2014 |
| Ceftaroline | 2010 | 2011 |
| Telavancin | 2013 | 2019 |
| Tedizolid phosphate/Dalbavancin | 2014 | 2016/2015 |
| Delafloxacin | 2017 | 2019 |
| Omadacycline | 2018 | - |
| Iclaprim | 2019 | - |
| Cefiderocol | 2020 | - |

Fonte: Gelatti *et al.*, 2009, p. 501-506.

A multirresistência bacteriana tem crescido significativamente nos últimos anos como ressalta Figueiredo *et al.* (2007, p. 421-427), que realizou em Recife um estudo sobre resistência a múltiplos fármacos e a resistência cruzada entre antimicrobianos dentro de um hospital, particularmente para a *P. aeruginosa*, seu levantamento de dados apresentou resultados que confirmam o aumento de cepas multirresistentes:

“Os materiais mais frequentes foram urinas com 26,7% e secreção traqueal com 26,1%. Os seguintes antibióticos, com respectivos percentuais de susceptibilidade, foram observados: piperacilina-tazobactam (66,2%); aztreonam (59,8%); ampicilina (59,4%); meropenem (58,2%); imipenem (57,7%); ciprofloxacina (49,7%); gentamicina e cefepima (48,6%); ceftazidima (30%) e cefotaxima (6,8%). Detectou-se elevada prevalência de multirresistência, com 49,7% das cepas resistentes a três antibióticos ou mais e 28% resistentes a seis antibióticos ou mais. Adicionalmente se demonstraram taxas de resistência cruzada entre os beta-lactâmicos (carbapenêmicos e piperacilina/tazobactam) e os aminoglicosídeos e quinolonas entre 22,9% e 38,1% (fármacos comumente utilizados como adjuvantes no tratamento das infecções graves por pseudomonas), refletindo dificuldade nas opções de associação de antimicrobianos para tratamentos combinados” (FIGUEIREDO *et al.*, 2007, p.421-427).

Tabela 2: Sensibilidade da *P. aeruginosa*, por antibiótico nos hospitais no estudo de Figueiredo *et al* sobre a frequência de resistência a múltiplos fármacos e resistência cruzada em Recife.

| Antibióticos | Hospitais | | | | | | Valor de p |
|-------------------------|-------------------------|-------------------|-------------------------|-------------------|-------------------------|-------------------|--------------------------|
| | HC | | Agamenon Magalhães | | Os Dois Hospitais | | |
| | Sensíveis (Testadas) | % de Sensíveis | Sensíveis (Testadas) | % de Sensíveis | Sensíveis (Testadas) | % de Sensíveis | |
| Amicacina | 98 (159) | 61,6 | 63 (112) | 56,3 | 161 (271) | 59,4 | p ¹ = 0,3740 |
| Aztreonam | 106 (106) | 61,3 | 62 (108) | 57,4 | 168 (281) | 59,8 | p ¹ = 0,5205 |
| Cefepima | 95 (162) | 58,6 | 31 (97) | 32 | 126 (259) | 48,6 | p ¹ < 0,0001* |
| Cefotaxima | 18 (171) | 10,5 | 8 (95) | 8,4 | 26 (266) | 9,8 | p ¹ = 0,5796 |
| Ciprofloxacina | 101 (179) | 56,4 | 43 (38,7) | 38,7 | 144 (290) | 49,7 | p ¹ = 0,0034* |
| Gentamicina | 106 (185) | 57,3 | 35 (105) | 33,3 | 141 (291) | 48,6 | p ¹ < 0,0001* |
| Imipenem | 104 (166) | 62,7 | 54 (108) | 50 | 158 (274) | 57,7 | p ¹ = 0,0384* |
| Meropenem | 59 (95) | 62,1 | 55 (101) | 54,5 | 114 (196) | 58,2 | p ¹ = 0,2779 |
| Piperacilina-tazobactam | NT | | 72 (109) | 66,1 | - | - | - |
| Ceftazidima | NT | | 27 (89) | 30,3 | - | - | - |

NT = Não testada
 * - Associação significativa ao nível de 5%.
¹ - Teste Qui-quadrado de Pearson.
 Os valores entre parêntesis representam o total de amostras testadas.

Fonte: Figueiredo *et al.* (2007, p. 421-427)

Por outro lado, também temos o aumento de resistência bacteriana fora do ambiente hospitalar, novamente de acordo Gelatti *et al.* (2009, p. 501-506) a grande preocupação era tradicionalmente nesse ambiente, mas agora tem sido documentada de forma crescente em todo o mundo, denominada de infecções associadas ou adquiridas na comunidade (CA-MRSA) essas cepas são encontradas em pacientes ambulatoriais ou coletados em até 48h após a admissão hospitalar. O autor em questão, também traz reflexão sobre o antes e o hoje quando trata-se do tema de resistência bacteriana, sendo antigamente o tratamento para infecções bem mais simples e eficaz do que se observa atualmente, no gráfico abaixo é possível observar a evolução da resistência do *S. aureus* aos antimicrobianos, uma das cepas de maior detecção em especial na infância e adolescência do portador de F.C. (Gráfico 1, próxima página)

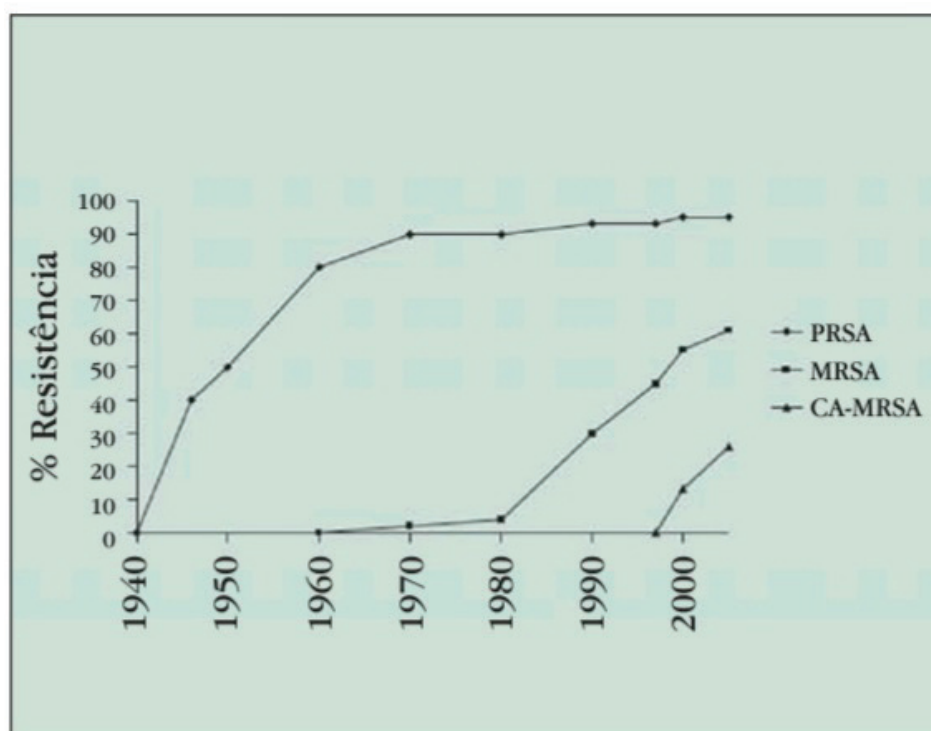
Para melhor compreender como a resistência bacteriana afeta de forma específica um indivíduo com fibrose é preciso avaliar que dentro da doença, que não possui cura, a susceptibilidade de infecção pulmonar é muito maior do que em um indivíduo comum, que o período de internamento e de uso dos antimicrobianos também, sendo assim é importante mesmo de forma objetiva compreender os mecanismos de desenvolvimento de resistência e por consequência a ação dos fármacos, como será abordado nos dois próximos tópicos a seguir.

3.2.1 Mecanismos de ação dos fármacos e resistência natural e adquirida em bactérias

Faria, Godoi e Romano (2021) reforçam que tanto as culturas para a identificação do patógenos quanto posterior antibiograma é fundamental para a escolha do antibiótico, a identificação da resistência encontrada em determinada amostra do paciente também. Tem-se alguns mecanismos clássicos pelos quais uma bactéria pode desenvolver um tipo específico de resistência, sendo natural ou de forma adquirida, tem-se também bactérias que apresentam dois ou mais tipos de mecanismos sendo incapaz de ser erradicada pelas mais diversas classes de antibióticos.



Gráfico 1: Evolução da resistência aos antimicrobianos em isolados de *S. aureus*, sendo PRSA – *S. aureus* resistentes a penicilina, MRSA – *S. aureus* resistentes a metilicina e CA-MRSA – *S. aureus* resistentes a metilicina adquiridos ou associados à comunidade.



Fonte: Gelatti *et al.*, 2009, p. 501-506.

Antibióticos que agem na parede e/ou membrana celular são aqueles que interferem na síntese do peptídeoglicano, responsável pela integridade da parede celular da bactéria, dois exemplos de classes de antibióticos com essa atuação são os Beta-lactâmicos, podendo ser penicilinas, cefalosporinas carbapenêmicos, entre alguns outros e também os Peptídeos como por exemplo a vancomicina e a teicoplanina, já os que agem na inibição da síntese proteica tem como destino os ribossomos, interferindo em processos essenciais de síntese proteica para o metabolismo das bactérias, são eles os aminoglicosídeos, as tetraciclina e macrolídeos. Quinolonas são exemplo de uma classe que interferem diretamente na inibição da síntese do ácido nucleico, afetando enzimas essenciais para que possam realizar a replicação e transcrição do DNA bacteriano, assim como a Rifampicina que é outro exemplo dessa categoria e por fim há antibióticos capazes de inibir processos metabólicos, o sulfametoxazol associado com trimetoprim é o principal representante das sulfonamidas, que se encaixam nessa utilização, são capazes de atuar nas etapas de metabolismo de ácido fólico e por consequência afetam enzimas na via de biossíntese de bases pirimídicas que são constituintes dos ácidos nucleicos (SHERER, BOTONI e COSTA-VAL, 2016).

Dessa forma, pode se compreender que da mesma forma que temos diversas formas de ação para diferentes tipos de medicamentos, se tem muito mais formas e mecanismos dessas



bactérias de resistir e impedir a sua ação a fim de sobreviver, a resistência antibiótica ocorre quando uma determinada bactéria obtém por mutação espontânea de seu próprio DNA ou por meio de transferência de plasmídeos, genes capazes de interferir no mecanismo de ação dos antibióticos. (FARIA, GODOI e ROMANO; 2021).

Sherer, Botoni e Costa Val (2016) descrevem alguns dos mecanismos principais utilizados pelas bactérias para desenvolver resistência sendo que um dos mais conhecidos mecanismos de resistência está baseada na inativação do antibiótico por degradação ou inativação enzimática, sendo um dos mais eficazes a Beta-lactamase o *S. aureus* é um excelente exemplo desse caso, por outro lado também é possível que algumas bactérias possam alterar seu sítio alvo, incapacitando a ação do antibiótico, totalmente dependente da ligação fármaco-receptor, são casos de mutações cromossômica, uma alteração química no receptor que pode tanto ter redução da afinidade como é possível a expressão de uma nova proteína que agora se liga aonde o fármaco iria atuar. Também se sabe que bactérias gram-negativas possuem naturalmente uma menor permeabilidade do que as gram-positivas visto que possuem uma membrana externa composta de fosfolipídios, lipoproteínas e LPS, sendo assim a bomba de efluxo são mais complexas nas bactérias negativas, mesmo que esteja presente em ambas. Bombas de efluxo são proteínas presentes na membrana dessas bactérias cuja a função será transportar o antibiótico do meio intra para o extracelular a fim de que as concentrações intracelulares não sejam suficientes para a destruição do microrganismo, elas pode ser classificadas em duas categorias, como transportadores primários diante da hidrólise de ATP ou como secundários se por meio da alteração dos gradientes eletroquímicos, também conhecidos como PMF (próton motive force).

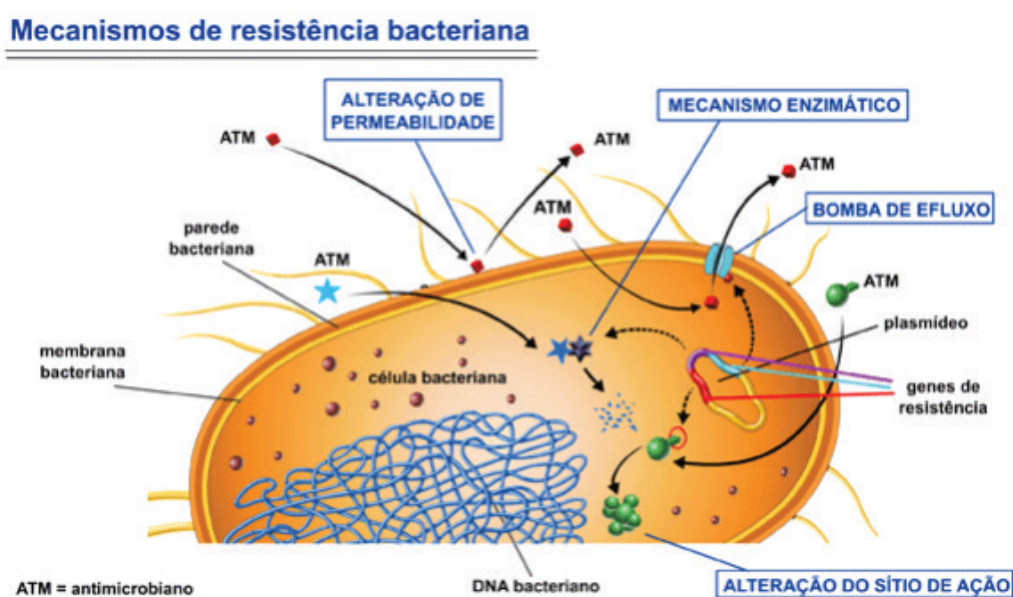


Figura 1: Diferentes tipos de mecanismos de resistência e sua localização.

Fonte: <http://anvisa.gov.br/mod.3/resistenciabacteriana>



3.3 Interferência do Microbioma em Infecções Pulmonares Recorrentes em Pacientes com Fibrose

De maneira geral, dentro da realidade do paciente portador de FC, além de entender a ação das bactérias clássicas comumente presentes na patologia da Fibrose Cística, compreender também o microbioma pulmonar encontrado nesses indivíduos, sua relação e interferência na exacerbação de infecções e inflamações bem como nos mecanismos de ação e/ou resistência são de extrema importância (HARRISON, 2007). O trato respiratório humano é colonizado por diferentes tipos de bactérias, em sua grande maioria, não patogênicas, mas a descoberta, estudo e aplicação do microbioma em estudos, especialmente no caso de pacientes fibrocísticos, tem chamado a atenção de muitos pesquisadores e aberto novas possibilidades para a associação entre uma bactéria patogênica, uma infecção grave e a coparticipação de bactérias já existentes e o seu papel na resistência aos antibióticos propostos como tratamento.

Alguns termos são importantes para a melhor compreensão de seu funcionamento, segundo Huang e Lipuma (2016) a microbiota pode ser definida como o conjunto de todos os micro-organismos presentes naquele ecossistema, enquanto microbioma para a microbiologia também refere ao seu habitat como um todo, envolvendo os micro-organismos, os seus genomas, as condições do ambiente bem como a associação ou o papel de cada um no contexto geral, incluindo os mecanismos intracelulares e a interação entre os micro-organismos presentes: bactérias, vírus, fungos, microbactérias, entre outros, além da própria interação dos mesmos com o hospedeiro. Outro termo pouco utilizado, mas relevante em doenças crônicas como a F.C., é disbiose que se refere a desordem desse microbioma, seja com o aumento ou com a diminuição de bactérias, podendo promover a saúde ou a doença a depender do caso.

É importante ressaltar que a formação e perda do microbioma é progressiva e muito relacionada a idade do indivíduo, Lutz *et al.* (2011, p.168) relata que dos 11 anos para cima há uma grande diversidade na colonização das vias aéreas, porém com as infecções crônicas, a evolução da doença e o uso constante de antibióticos, a riqueza da diversidade da microbiota vai se perdendo com a idade e passa a ter patógenos específicos dominando o ecossistema. (Fig. 2, próxima página)

Assim, reforça-se que além das bactérias clássicas que serão vistas a seguir, a presença de outros agentes patogênicos e bactérias não clássicas, ou talvez, emergentes tem sua parcela de ação na dificuldade de tratamento e erradicação da infecção.

3.3.1 Bactérias

Existem patógenos clássicos associados a infecção pulmonar crônica, em especial nos indivíduos fibrocísticos, existe um espectro de patógenos que variam com a idade do paciente, a literatura apresenta classicamente 4 principais patógenos: *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* e o complexo *Burkholderia cepacia*. Ainda é observado que diante do ciclo repetido de uso de antibióticos, associado ao avançado das metodologias no



| | Domain | Phylum | Class | Order | Family | Genus | Species |
|--------------------|----------------|-------------------|---------------------|------------------------|----------------------|-------------------------|------------------------|
| CF lung microbiome | Bacteria | Bacteroidetes | Bacteroidia | Bacteroidales | Prevotellaceae | <i>Prevotella</i> | <i>P. denticola</i> |
| | | | | | | <i>Porphyromonas</i> | <i>P. catoniae</i> |
| | Bacteria | Firmicutes | Bacilli | Lactobacillales | Streptococcaceae | <i>Streptococcus</i> | <i>S. oralis</i> |
| | | | | | | <i>Granulicatella</i> | <i>G. adiacens</i> |
| | | | | | | <i>Genella</i> | <i>G. haemolyans</i> |
| | | | | | | <i>Staphylococcus</i> | <i>S. aureus</i> |
| | Bacteria | Proteobacteria | Gammaproteobacteria | Pseudomonales | Pseudomonadaceae | <i>Pseudomonas</i> | <i>P. aeruginosa</i> |
| | | | | | | <i>Burkholderia</i> | <i>S. maltophilia</i> |
| | | | | | | <i>Achromobacter</i> | <i>B. cenocepacia</i> |
| | | | | | | <i>Stenotrophomonas</i> | <i>A. xylosoxidans</i> |
| <i>Neisseria</i> | | | | | | <i>N. mucosa</i> | |
| <i>Haemophilus</i> | | | | | | <i>H. influenzae</i> | |
| Bacteria | Actinobacteria | Actinobacteria | Actinomycetales | Actinomycetaceae | <i>Actinomyces</i> | <i>A. odontolyticus</i> | |
| | | | | | <i>Rothia</i> | <i>R. mucilaginosus</i> | |
| Bacteria | Fusobacteriia | Fusobacteriales | Fusobacteriales | Fusobacteriaceae | <i>Atopobium</i> | <i>A. parvulum</i> | |
| | | | | | <i>Fusobacterium</i> | <i>F. nucleatum</i> | |
| CF gut microbiome | Bacteria | Bacteroidetes | Bacteroidia | Bacteroidales | Tannerellaceae | <i>Parabacteroides</i> | <i>P. distans</i> |
| | | | | | | <i>Prevotella</i> | <i>P. coprii</i> |
| | | Firmicutes | Clostridia | Clostridiales | Ruminococcaceae | <i>Veillonella</i> | <i>V. parvula</i> |
| | | | | | | <i>Bacteroides</i> | <i>B. fragilis</i> |
| | | | | | | <i>Faecalibacterium</i> | <i>F. prausnitzii</i> |
| | | | | | | <i>Blautia</i> | <i>B. faecis</i> |
| Actinobacteria | Actinobacteria | Bifidobacteriales | Bifidobacteriaceae | <i>Bifidobacterium</i> | <i>B. longum</i> | | |

Class, order, and family are mentioned only for the first species listed for each phylum.

Figura 2: Em inglês: Principais espécies colonizadoras do microbioma, de acordo com a taxonomia bacteriana em pacientes portadores de FC, no pulmão e no intestino.

Fonte: LUTZ *et al.*, 2011 p.168

diagnóstico microbiológico também é possível reconhecer patógenos emergentes não clássicos como *Stenotrophomonas maltophilia* e *Achromobacter: Xylosoxidans*, além das micobactérias e fungos que serão discutidas no próximo tópico. Uma das maiores preocupações da *P. aeruginosa* devido a sua alta capacidade de apresentar o que autora chama de variações fenotípicas, como por exemplo o crescimento em forma mucoide com a formação de biofilme, a hipermutabilidade, perda de flagelo, entre outras alterações. Estima-se que 80% dos pacientes apresentarão infecção por esse patógeno oportunista e terá sua prevalência no organismo aumentado com a idade. (LUTZ *et al.*, 2011 p.168)

A autora descreve além da *P. aeruginosa*, o complexo *B. cepacia*, o qual envolve um grupo diverso de bactérias (atualmente 17 espécies) também oportunistas, podendo causar pioras drásticas na função pulmonar do indivíduo, o *H. influenzae* que é uma bactéria característica dos primeiros anos de vida do portador, encontrado no trato respiratório de maneira precoce e o *S. aureus* que mesmo com o tratamento antibiótico, acaba por selecionar espécies cada vez mais resistente em pacientes contaminados. Na tentativa de tratar com a antecedência e minimizar o impacto das infecções crônicas no últimos anos, alguns centros de F.C. relataram o tratamento antibiótico agressivo precoce ou a administração profilática de antibióticos para retardar ou prevenir a colonização crônica por *P. aeruginosa* e *S. aureus*, segundo Harrison esses resultados iniciais geralmente são baseados em pequenas amostras e o tratamento não previne a colonização crônica em todos os pacientes, pois “dada a prevalência da FC, pequenas taxas de falha correspondem a um grande número de pacientes para os quais terapias alternativas devem ser empregadas” (HARRISON, 2007)

É importante lembrar também que os pacientes que evitaram a colonização crônica nesses estudos ainda apresentavam colonização intermitente pela bactéria alvo, e a incidência de infecções por outras espécies não foi quantificada.

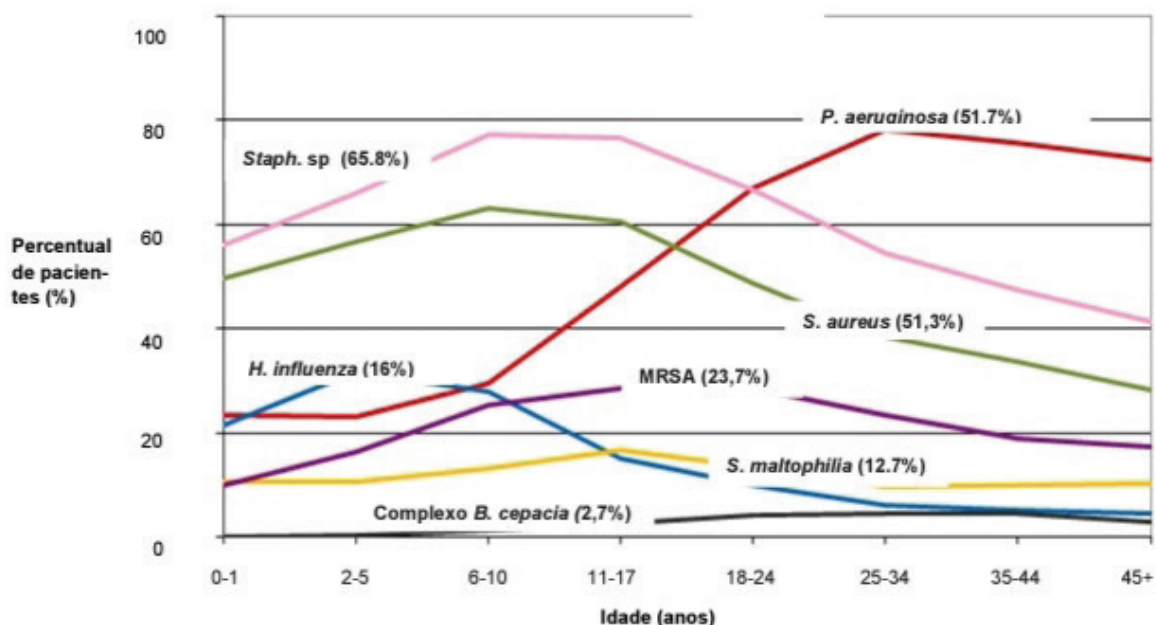


Gráfico 2: Relação entre a idade do paciente e os principais patógenos causadores de infecções.
 Fonte: LUTZ *et al.*, 2011 p.168

3.3.2 Vírus, fungos e micobactérias

Vírus respiratórios são mais comuns em pacientes fibrocísticos do que na população em geral, sendo encontrados em cerca de 60% dos portadores de FC, estão muito associados a coinfeções, em especial coinfeções com *P. aeruginosa*, podendo induzir na exacerbação da infecção pulmonar. Dentre os fungos o *Aspergillus fumigatus* é um conhecido fungo oportunista para a F.C., relativamente comum de ser encontrado em culturas específicas. Também é possível a presença de espécies de *Candida sp.* e também *Malassezia sp.*, os fungos podem associar e interagir com bactérias e se tornarem cofatores na resposta imune e inflamação, piorando o quadro respiratório (ALTEMIER, CULBERTON e VETO, 2020).

Para Bryant *et al.*, (2016 p. 751-757), outra preocupação emergente são as micobactérias não tuberculosas, as MNT, que se referem as outras espécies de micobactérias que não aos complexos *Mycobacterium tuberculosis* e *Mycobacterium leprae*, mas que podem causar infecções pulmonares crônicas em indivíduos que estejam suscetíveis, como é o caso do portador de fibrose cística, A principal MNT infectando indivíduos com FC em todo o mundo é a *Mycobacterium abscessus*, esta espécie apresenta rápido crescimento, apresentando multirresistência, em alguns casos chegando a ser impossível de tratar apesar da terapia antibiótica prolongada combinada, sua colonização leva ao declínio acelerado da função pulmonar, além de inevitavelmente continuar sendo uma contraindicação ao transplante pulmonar.



3.4 Principais Protocolos de Tratamento e o Impacto da Resistência Bacteriana

O paciente que é portador de FC irá apresentar como resposta a alteração nos canais de cloro secreções mucosas espessas e muito viscosas, que podem obstruir os ductos de glândulas exócrinas, colaborando assim para um quadro de doença pulmonar obstrutiva crônica, dessa forma o foco do tratamento será manter os pulmões limpos e desobstruídos por meio de antibióticos, anti-inflamatórios, broncodilatadores e agentes mucolíticos (HAACK, ARAGÃO e NOVAES, 2014.)

Castro e Firmida (2011) dividem os tratamentos com antibióticos em duas categorias: terapia de erradicação e de manutenção. Ressaltando que a microbiologia da FC é peculiar e que já vem sendo estudada a anos, as primeiras bactérias colonizadoras devem ser erradicadas com tratamento específico, com grande foco na *P. aeruginosa*, visto que tende a fazer infecção crônica, com capacidade de formação do biofilme, e assumir fenótipo mucóide. Os autores também citam que o tratamento com uso de antibiótico é usualmente utilizado em três situações: na identificação inicial de um patógeno (tentativa de erradicação como já citado), na terapêutica de manutenção (nas infecções crônicas), nesse caso podem ser utilizados antibioticorapia inalatória e nas exacerbações, quadro em que o paciente sofre com alterações periódicas na intensidade dos sintomas, o tratamento pode ser feito com antibióticos via oral ou endovenosa, a última sendo priorizada em casos mais graves e de deterioração clínica muito rápida.

Vale lembrar que o melhor tratamento é sempre baseado na melhor resposta de cada indivíduo e do patógeno em questão naquele momento, como já foi citado, os patógenos e os cofatores mudam com a idade e com isso, a necessidade do uso de antibióticos com o anos. Para o *S. aureus*, que é geralmente o primeiro a aparecer nas culturas microbiológicas, o tratamento pode ser recomendado com a aparição de sintomas ou não para profilaxia no período inicial, como exemplificado na figura a seguir, assim como sua presença no trato respiratório inferior representa um processo infeccioso avançado e recomenda-se o uso prolongado da medicação para a manutenção (CASTRO e FIRMIDA, 2011). (Fig. 3, próxima página)

Já para a *P. aeruginosa*, nos dias atuais, são utilizados vários antibióticos inalatórios para tratar a infecção que na maior parte dos casos é crônica, sendo que os principais comprovadamente eficazes contra essas bactérias são a tobramicina, colistimetato de sódio e aztreonam, para casos de exacerbação leve normalmente é utilizado a ciprofloxacina por cerca de duas semanas, podendo ser prolongado por três semanas se necessário. Para o *H. influenzae* que é o principal patógeno encontrado no período inicial de vida desses pacientes podem ser administrados macrolídeos, como a azitromicina, porém sabe-se que o seu uso prolongado está sendo associado a aumento da resistência. (HAACK, ARAGÃO e NOVAES, 2014.)

O complexo *Burkholderia cepacia* já é um caso mais complicado, normalmente como medida de precaução, seu tratamento de manutenção, visto que a erradicação é bem difícil de ocorrer, é acompanhado por isolamento do paciente a fim de evitar uma contaminação cruzada com outros indivíduos também portadores de Fibrose, esse complexo que como já foi citado anteriormente,

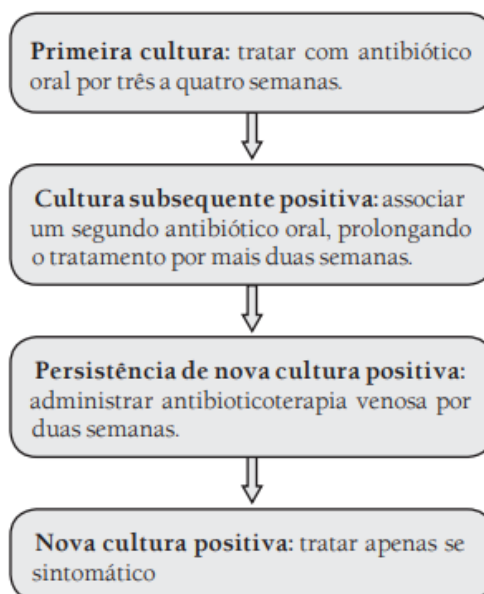


Figura 3: esquema para tratamento baseado no resultado de culturas do paciente em casos de infecção por *S. aureus*.
Fonte: Haack, Aragão e Novaes, 2014.

é formado por um grupo de dezessete espécies de bactérias, pode causar variadas formas de infecções, entre elas, uma de grande preocupação é a síndrome Cepacia, classificada como uma pneumonia necrosante rapidamente progressiva. (HAACK, ARAGÃO e NOVAES, 2014.)

Nesse caso extremo serão administrados tratamentos agressivos com uma combinação de antibióticos intravenosos, corticoides orais e ciclosporinas, esses e outros protocolos estão presentes na tabela 3, na próxima página.

Por fim existe uma diversidade bacteriana presente nas vias aéreas do fibrocísticos, clinicamente importante, e, portanto, há um impacto relativo de antibióticos, utilizados predominantemente para atingir essas bactérias, o tratamento com antibióticos tem sido usado como um pilar da terapia em conjunto com outras modalidades de tratamento, resultando significativamente em uma maior sobrevivência, no entanto, o uso de antibióticos em muitos casos ocasionou um aumento da resistência de patógenos específicos a várias classes de antibióticos, havendo uma necessidade de novas estratégias de antibióticos, como novas terapias, novas metas e outras terapias experimentais. Os autores ainda relatam que o tratamento com quinolonas é frequentemente utilizado em situações de leve à moderada exacerbação e dois antibióticos são utilizados em combinação, como por exemplo, um B-lactâmico e um aminoglicosídeo, em pacientes que são mais susceptíveis a serem infectados com multirresistentes. Antibióticos associados diferem na distribuição e eliminação do medicamento e em pacientes com FC são necessárias doses mais elevadas e intervalos curtos de dosagens (CASTRO e FIRMIDA, 2011).



Tabela 3: Antibióticos indicados para cada patógeno e a Dosagem necessária.

Antibióticos usados no tratamento hospitalar (intravenoso) de fibrocísticos³¹.

| Patógeno | Antimicrobiano | Dose |
|---|----------------------------------|---|
| <i>Staphylococcus aureus</i> (sensível) | oxacilina | 1,0 g, 6/6 h |
| | cefazolina | 1,0 g, 8/8 h |
| | vancomicina | 1,0 g, 12/12 h |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (meticilina resistente) | teicoplanina | 12 mg/kg de 24/24h (casos graves: as 3 primeiras doses devem ser de 12/12 h) |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | b-lactâmicos (1ª escolha) | |
| | ceftazidime | 2g, 8/8 h |
| | ticarcilina | 3g, 6/6 h |
| | piperacilina | 3g, 6/6 h |
| | imipenem | 500mg, 6/6 h |
| | meropenem | 2g, 8/8 h |
| | aztreonam | 2g, 8/8 h |
| | Associados a um aminoglicosídeo: | |
| | tobramicina | 3mg /kg , 8/8 h |
| | amicacina | 5-7,5 mg/kg, 8/8 h |
| <i>Burkholderia cepacia</i> | meropenem | 2g, 8/8 h |
| | Associado a: | |
| | minociclina | 100mg, IV ou VO 12/12h |
| | amicacina | 5-7,5 mg /kg , 8/8 h |
| | ceftazidime | 2g, 8/8 h |
| | cloranfenicol | 15-20 mg /kg, 6/6 h |
| | sulfametoxazol+ trimetoprim | 4-5 mg/Kg (trimetoprim) 12/12h |

g = gramas; h = horas; mg = miligramas; kg = quilograma; IV= intravenoso; VO = via oral

Fonte: Haack, Aragão e Novaes, 2014.

4 Considerações Finais

A Fibrose Cística é uma doença genética sem cura, mas que deixou de ser marcada pela infância para ser conhecida em indivíduos adultos que sobreviveram.

Com o estudo realizado pode-se concluir que apesar da Fibrose Cística ser uma doença conhecida de longa data ainda carece de muitos esclarecimentos.

Recentemente houveram muitas mudanças em suas particularidades, desde o avanço de técnicas moleculares para extração de dados genéticos dos indivíduos e também dos microrganismos.

Diversos estudos que tem sido realizados, são relacionados especificamente aos mecanismos de resistência de patógenos, importantes na realidade não apenas da FC, mas em um contexto geral, dentro e fora do ambiente hospitalar.



Também cresceu a compreensão da importância do estudo sobre microbioma pulmonar e sua associação nas infecções crônicas, como um conjunto e como sua relação interfere nas propostas de tratamento de antibióticos para os indivíduos.

O aumento da expectativa de vida se deve aos avanços quanto ao diagnóstico ágil e precoce. Os avanços nas áreas da ciência, medicina e tecnologia possibilitaram novas oportunidades para esses indivíduos, entre elas o transplante pulmonar.

A presença de mecanismos de resistência aos antibióticos, é de fato um fator de dificuldade no tratamento pelas limitações das opções terapêuticas. Neste quesito ainda existe um vasto campo para pesquisa em busca de soluções terapêuticas antimicrobianas e assim proporcionar aumento na qualidade de vida nestes pacientes.

STUDY ON THE IMPACT OF INCREASED BACTERIAL RESISTANCE IN ANTIBIOTIC TREATMENT FOR PULMONARY INFECTIONS IN CYSTIC FIBROSIS PATIENTS

Abstract

Cystic Fibrosis is a rare genetic mutation, of the autosomal recessive type, which has as its point of origin a mutation in the CFTR gene, which affects the long arm of chromosome 7. This mutation in the gene that encodes the CFTR protein directly interferes with the channel of co-transport of Na⁺ and Cl⁻ ions on the surface of epithelial cells and carries no accumulation of mucus produced by the human body itself, mainly in the lungs, or which in turn can cause pulmonary obstruction, recurrent infections and inflammations in the airways, in addition to other health problems that affect the patient's body in a general way, between the functioning of the reproductive system and the digestive system, being considered a multisystemic disease. The treatment is, therefore, extremely vital for the quality of life, morbidity and mortality of individuals, in their great majority still, not in the childhood period. As observed increase in bacterial resistance to antibiotics within the hospital environment and many patients will carry out continuous use of the same, or the risk of obtaining a bacterial infection with a multi-resistant pathogen is extremely high, as well as understanding within the reality of CF carrier patient, or pulmonary microbiome found in individuals, their mechanisms of action and/or resistance are of extreme importance, given that their mortality and morbidity are related to this and that chronic pulmonary infections in patients can be complex and diversified. The objective of this work is to identify the main pathogens resistant to antibiotics within the reality of Cystic Fibrosis, assessing its impact of non-treatment, on the quality of life of the patient and other implications.

Keywords: Cystic Fibrosis, Pulmonary Infection, Microbiome, Drug Resistance, Multi-Drug-Resistant Bacteria and Bacterial Resistance.

Referências

ALTEMEIER W. A., CULBERTSON W. R., VETO M. Prophylactic antibiotic therapy. *AMA Arch Surg*, v.71, p.2-6, 2020.

AMARAL, MARISE BASSO E REGO, Sergio Doenças raras na agenda da inovação em saúde: avanços e desafios na fibrose cística. *Cadernos de Saúde Pública [online]*. v. 36, n. 12.

BRYANT, JOSEPHINE M *et al.* "Emergence and spread of a human-transmissible multidrug-resistant nontuberculous mycobacterium." *Science (New York, N.Y.)* v. 354 n6313, p.751-757, 2016.



DE CASTRO, Marcos César; FIRMIDA, Mônica de Cássia. O Tratamento na Fibrose Cística e suas Complicações. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*. v. 10, n. 4, dez. 2014.

FARIA, L. F., GODOI, L. B. F. de; ROMANO L. H. Principais Mecanismos De Resistência Bacteriana Relacionados Ao Uso Indiscriminado De Antibióticos. *Revista Saúde em Foco* n13, 2021 p. 576-587.

FIGUEIREDO, Eduardo Andrada Pessoa de *et al.* Pseudomonas aeruginosa: frequência de resistência a múltiplos fármacos e resistência cruzada entre antimicrobianos no Recife/PE. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. 2007, v. 19, n. 4, p. 421-427.

GELLATI, Luciane Cristina *et al.* Staphylococcus aureus resistentes à metilina: disseminação emergente na comunidade. *Anais Brasileiros de Dermatologia [online]*. 2009, v. 84, n. 5, p. 501-506.

HAACK, Adriana; ARGÃO, Giselle Gonçalves; NOVAES, Maria Rita Carvalho Garbi. *Pathophysiology of Cystic Fibrosis and drugs commonly used in respiratory manifestations: what should we know*. *Comun. ciênc. saúde* ; V.25, p. 245-262, 2015.

HARRISON, Freya. Microbial ecology of the cystic fibrosis lung. *Microbiology*, v. 153, n. 4, p. 917-923, 2007.

HUANG, Y. J., & LIPUMA, J. J. (2016). The Microbiome in Cystic Fibrosis. *Clinics in chest medicine*, v 37. n1, p.59-67.

VENDRÚSCULO, F.M., DONADIO, M.V.F., PINTO, L.A. *Cystic fibrosis in Brazil: achievements in survival*. *J Bras Pneumol*. v.47 n2, 2021.

RIBEIRO, M. N. A.; COELHO, J. L. G. ; ALMEIDA, N. DOS S. ; BERNARDO, R. V. ; MARTINS, C. F. N. ; FERREIRA, E. L. ; DUARTE, Y. G. ; SANTOS, M. E. C. DOS ; PEREIRA, C. J. C. ; BATISTA, I. O. DO V. ; CÂNDIDO, L. N. ; SANTANA, W. J. DE ; LUZ, D. C. R. P. . *Cystic fibrosis: history and main means for diagnosis* . *Research, Society and Development*, v. 10, n. 3, p. e11710313075, 2021.

SCHERER C. B., BOTONI S. L., COSTA-VAL A. P. *Antimicrobial mechanisms of action and bacterial resistance* *Revista de Educação Continuada em Dermatologia e Alergologia Veterinária*; 2016; V4 n13, p. 12-20.

LUTZ, L., de-Paris, F., VIEIRA, M. I., MARQUES, E. de A., & BARTH, A. L. Bacteriologia da Fibrose Cística. *Clinical and Biomedical Research*, V.31 n2. 2011