

RESISTÊNCIA ADQUIRIDA POR ENTEROBACTÉRIAS AO TRATAMENTO POR AMINOGLICOSÍDEOS NO BRASIL: uma revisão sistemática da literatura

Daniella Teixeira de Castro Cunha ¹

Maria Vitória Gomes das Neves ²

Ively Paixão Santos ³

Ícaro Ströbel Morais ⁴

Thassila Nogueira Pitanga ^{5*}

RESUMO

Introdução. As enterobactérias são microrganismos que constituem a microbiota intestinal humana, podendo causar inúmeras infecções. Geralmente, a primeira escolha para o tratamento de infecções causadas por esses patógenos são os fármacos da classe dos aminoglicosídeos. Esses fármacos atuam promovendo a inibição da síntese protéica bacteriana, entretanto, ao longo dos anos, diversas cepas de enterobactérias começaram a desenvolver distintos mecanismos de resistência, assim, tornando a ação dos aminoglicosídeos ineficaz. **Objetivo.** O presente estudo tem como finalidade analisar a prevalência da resistência das enterobactérias aos aminoglicosídeos e os fenótipos de resistência. **Metodologia.** Para a confecção desse estudo, utilizou-se a base de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (PUBMED). **Resultados.** Para a seleção dos artigos utilizaram-se estudos que tratavam sobre aminoglicosídeos no tratamento de bactérias Gram-negativas, utilizando a estratégia Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), com um total de 7 estudos que compuseram a análise de dados da presente revisão. Os artigos selecionados apresentaram um viés que variou de médio a baixo risco. **Conclusão.** O fenótipo de resistência se dá pela presença de genes e enzimas bacteriana que promovem a inativação dos aminoglicosídeos, principalmente, a amicacina, gentamicina e tobramicina. Espera-se que novas pesquisas sejam realizadas no intuito de obter novos representantes da classe dos aminoglicosídeos, além de compreender melhor o mecanismo de resistência da família Enterobacteriaceae.

Palavras-chaves: Enterobactérias. Aminoglicosídeos. Resistência. Prevalência.

¹ Graduanda em Biomedicina, Universidade Católica do Salvador (UCSAL), daniella.teixeira@ucsal.edu.br

² Graduanda em Biomedicina, UCSAL, maria.neves@ucsal.edu.br

³ Graduanda em Biomedicina. UCSAL, ively.santos@ucsal.edu.br

⁴ Graduado em Biomedicina pela UCSAL e Mestrando do Programa de Pós-Graduação de Ciências da Saúde, UFBA (PPGCS), icarostrobel@hotmail.com

⁵ Professora e pesquisadora do curso de Biomedicina, UCSAL. Graduada em Farmácia pela Universidade Federal da Bahia (UFBA) e PhD em Patologia Humana, thassila.pitanga@pro.ucsal.br

* Correspondência para: Thassila Nogueira Pitanga, Av. Prof. Pinto de Aguiar, 2589- Pituaçu, Salvador-BA, 41740-090, tel. (71) 3206-7875.

1. INTRODUÇÃO

As enterobactérias pertencem à família *Enterobacteriaceae* e são constituintes da flora intestinal humana, além disso, são responsáveis por causar diversas infecções (LAVAGNOLI *et al.*, 2017). As enterobactérias, são bacilos Gram-negativos, podendo ser aeróbios ou anaeróbios facultativos, apresentando ou não flagelos. Essas bactérias começaram chamar a atenção da comunidade científica por causarem infecções, como: pneumonia, peritonite, meningite, cistite e infecções associadas a dispositivos invasivos (NORDMANN *et al.*, 2011; ALVIM *et al.*, 2019). Outrossim, as enterobactérias, como a *Escherichia coli*, *Salmonella ssp.*, *Shigella ssp.*, *Klebsiella ssp.* e *Enterobacter ssp.*, são altamente transmissíveis através do contato direto, ingestão de água e alimentos contaminados (SILVA, 2009).

Diante disso, os aminoglicosídeos, classe de fármacos com propriedades antimicrobianas responsáveis por inibir a síntese de proteínas bacterianas, surgiram a partir do gênero *Streptomyces*, em 1944, a partir de trabalhos realizados por Waksman, obtendo a estreptomicina. Posteriormente, em 1963, a gentamicina foi desenvolvida a partir do isolamento de *Micromonospora*, assim, marcando um avanço no combate de bactérias gram negativas, visto que, já estavam sendo notificados o surgimento de cepas bacterianas resistentes aos aminoglicosídeos (RIBEIRO, 2017; SERIO *et al.*, 2018). Atualmente, destacam-se os representantes dessa classe a estreptomicina, a gentamicina, a amicacina, a paramomicina, a netilmicina, a tobramicina e a espectinomicina (ANVISA, 2007). Desde a sua descoberta, os aminoglicosídeos são amplamente utilizados, principalmente, para o tratamento de infecções causadas pelas bactérias Gram-negativas, tal como a família *Enterobacteriaceae* (RIBEIRO, 2017).

O antimicrobiano previamente citado é conhecido por sua rápida ação clínica (BRUNTON *et al.*, 2019). Ao chegarem nas células, esses fármacos se difundem pelas porinas, as quais estão localizadas na membrana externa das bactérias Gram-negativas, sendo transportadas para o espaço periplasmático. Para alcançar a membrana citoplasmática, os aminoglicosídeos dependem do gradiente elétrico transmembrânico que está acoplado ao transporte de elétrons, o qual auxilia na penetração destes antimicrobianos (FIRMO, 2016).

Há pelo menos 20 anos, o uso dos aminoglicosídeos para o tratamento de infecções associadas a enterobactérias promoveu o desenvolvimento de mecanismos de resistência a esses antibióticos (RIBEIRO, 2017). Segundo Goodman, a resistência bacteriana aos aminoglicosídeos pode ser explicada pela inativação do fármaco por ação das enzimas do microrganismo ou falha do antibiótico ao adentrar no interior da célula (BRUNTON *et al.*, 2019). O aumento de microrganismos resistentes tornou-se um grande problema de saúde pública mundial, assim, dificultando o tratamento desses pacientes (ALVIM *et al.*, 2019).

O uso de aminoglicosídeos tornou-se limitado, devido aos seus efeitos tóxicos no organismo do paciente, tal como nefrotoxicidade, ototoxicidade e paralisia neuromuscular, além de já serem detectadas cepas resistentes a essa classe farmacológica (ANVISA, 2007; RIBEIRO, 2017). Em 2017, a Organização Mundial da Saúde (OMS), classificou os aminoglicosídeos como um dos grupos cruciais e de importância para a pesquisa devido a evidências de transmissão de resistentes bactérias ou genes de resistência de fontes não humanas. Além disso, a OMS (2017) classificou as enterobactérias como um dos grupos cruciais para a investigação de novas terapias. Portanto, esse trabalho tem como finalidade realizar uma revisão sistemática da literatura sobre a prevalência da resistência das Enterobactérias aos aminoglicosídeos e os fatores atribuídos a este fenótipo de resistência.

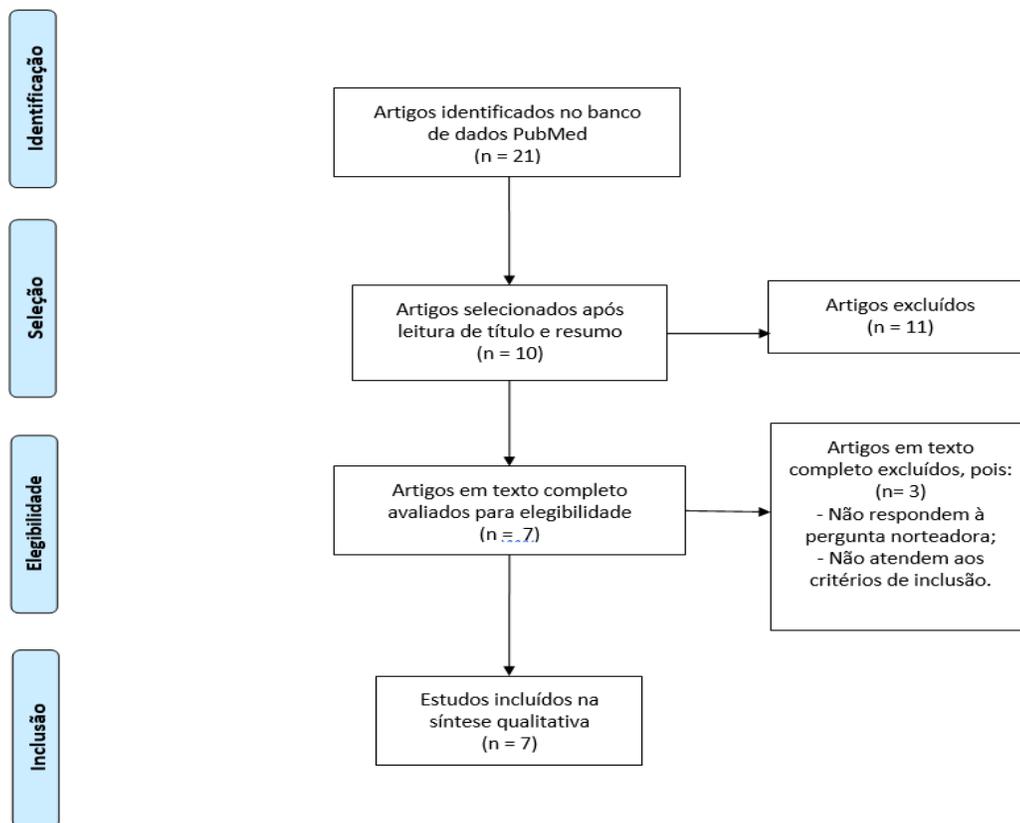
O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática, utilizando a base de dados do PubMed de acordo com a recomendação PRISMA. As pesquisas foram realizadas no intuito de verificar quais fenótipos de resistência estão mais presentes nas Enterobactérias em relação aos aminoglicosídeos. Para isso, as buscas foram feitas utilizando os filtros: relatos em humanos, publicado nos últimos 5 anos e “free full text”. Em relação aos critérios de inclusão, foram selecionados artigos que abordavam sobre: AMINOGLYCOSIDES AND GRAM NEGATIVE BACTERIA AND BRAZIL, focando em artigos que relatavam sobre a prevalência da resistência das enterobactérias e em fatores de resistências, quanto aos critérios de exclusão dos artigos foi selecionado o SYSTEMATIC REVIEW. A análise dos dados foi feita a partir da interpretação dos resultados e da comparação dos mesmos entre os artigos selecionados.

Para analisar os riscos de viés, foi utilizado o checklist presente na plataforma do instituto Joanna Briggs, onde 70% ou mais significa um baixo risco de erros, 50-69% correspondem a um médio risco e abaixo de 50% significa um alto risco. O viés foi analisado a fim de validar o presente estudo e, assim, garantir um baixo índice de erros.

2. DESENVOLVIMENTO E APRESENTAÇÃO DE RESULTADOS

No processo de produção desse estudo, foram obtidos 21 artigos da plataforma PubMed, onde 10 foram selecionadas para a leitura, de acordo com os critérios de inclusão. Após realizada a leitura dos estudos escolhidos, foram mantidos 7 dos 10 artigos selecionados e 3 foram descartados, por reportarem casos focados em animais e em resistência a carbapenêmicos, além do mais um dos estudos não especificava o(s) aminoglicosídeo(s) utilizado(s) (Figura 1).

Figura 1. PRISMA Fluxograma da seleção dos artigos revisados.



Entre os 7 estudos lidos na íntegra, todos tiveram como foco o Brasil, onde o Sul, Sudeste e Nordeste apresentaram a mesma quantidade de amostras coletadas para a realização do estudo, enquanto a região Centro-Oeste apresentou a menor incidência. Os artigos utilizaram amostras obtidas de sangue, urina, líquido cefalorraquidiano (LCR), swab retal, cateter de ponta, aspirados traqueais, fluido ascítico, fezes diarreicas, abscesso cerebral, alimentos, água, lavado broncoalveolar ou LBA. A partir disso, esses artigos utilizaram os seguintes fármacos para realizarem as teste de sensibilidade foram aplicados em enterobactérias: gentamicina, amicacina, tobramicina, arbecacina e estreptomicina (Tabela 1).

Para obter os fatores envolvidos no fenótipo de resistência, 5 dos 7 artigos realizam a reação em cadeia da polimerase (PCR) para amplificação do material genético das enterobactérias e, em seguida, para obter o sequenciamento desse material, onde Firmo *et al.* (2019) realizou pelo método Sanger, Ballaben *et al.* (2018) e Almeida *et al.* (2018) utilizaram sequenciamentos obtidos em estudos anteriores e o Illumina para o sequenciamento de genoma inteiro, Cassu-Corsi *et al.* (2018) utilizou o analisador genético Applied Biosystems 3500, enquanto Gonçalves *et al.* (2019) não especificou como foram obtidos os sequenciamentos. Entretanto, 1 artigo optou por não realizar a amplificação por PCR e adquirir esse sequenciamento genético através de ferramenta como BIGSdb (PASSARELLI-ARAÚJO *et al.*, 2019). Apenas 1 estudo preferiu realizar os testes de sensibilidade com essas bactérias e não obter os mecanismos envolvidos na resistência (CUNHA *et al.*, 2016) (Tabela 1).

Tabela 1. Artigos selecionados para leitura na íntegra

Autor/ano	Risco de viés	Região de estudo	População do estudo	Amostras biológicas	Antibióticos testados	Identificação dos fatores de resistência
Gonçalves <i>et al.</i> (2019)	Baixo risco de viés	Rio de Janeiro	26 linhagens de <i>E. coli</i> , 9 de <i>K. pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i> e 2 de <i>K. pneumoniae</i>	Água de rios da Baía de Guanabara, amostras clínicas de um hospital universitário do Rio de Janeiro	Amicacina, gentamicina e tobramicina	PCR e teste de sensibilidade microbiana

			subsp. <i>ozaenae</i>			
Cassu-Cors <i>et al.</i> (2018)	Baixo risco de viés	São Paulo	21 cepas de <i>K. pneumoniae</i> 1 de <i>P. mirabilis</i>	Amostras do laboratório de microbiologia de um hospital universitário	Gentamicina, tobramicina e amicacina	PCR e teste de sensibilidade microbiana
Cunha <i>et al.</i> (2016)	Baixo risco de viés	Natal e região Nordeste	Culturas de urina realizadas no LACEN	Amostras de urina	Amicacina e gentamicina	Testes de sensibilidade microbiana
Almeida <i>et al.</i> (2018)	Baixo risco de viés	São Paulo, Santa Catarina, Paraná, Mato Grosso do Sul, Rio Grande do Sul, Goiás e Bahia	90 cepas de <i>S.typhimurium</i>	Amostras de fezes diarréicas, sangue, abscesso cerebral e alimentos	Gentamicina e estreptomicona	Sequenciamento genômico e testes de sensibilidade microbiana
Firmino <i>et al.</i> (2019)	Médio risco de viés	Recife	29 cepas de <i>E. aerogenes</i>	Amostras de swab retal, sangue, ponta de cateter, aspirados traqueais, fluido ascítico de pacientes de um hospital público	Gentamicina, tobramicina e amicacina	Sequenciamento, PCR e testes de sensibilidade microbiana
Passarelli-Araújo <i>et al.</i> (2019)	Baixo risco de viés	Curitiba e Paraná	Cepas de <i>K. aerogenes</i> D3	Amostras de lavado broncoalveolar (LBA)	Amicacina e gentamicina	Sequenciamento através de banco de dados e testes de sensibilidade microbiana
Ballaben <i>et al.</i> (2018)	Médio risco de viés	São Paulo	Isolados bacterianos gram-negativos	Amostras de líquido cefalorraquidiano, sangue e urina	Gentamicina, tobramicina, amicacina e arbecacina	Sequenciamento, PCR e testes de sensibilidade microbiana

Na construção desta revisão sistemática foram observados uma maior prevalência de cepas bacterianas resistentes à amicacina, a gentamicina e a

tobramicina (FIRMO *et al.*,2019; CASSU-CORSI *et al.*,2018), os quais são os principais aminoglicosídeos de escolha para o tratamento empírico. Os mecanismos de resistência a esses fármacos se devem a distintos fenótipos como a presença de genes e enzimas metabolizadoras. Os 5 dos 7 estudos analisados identificaram enzimas da classe dos AMEs, a enzima 16S-RMTase e a RmtG como sendo responsáveis pela característica de resistência adquirida pelas enterobactérias para com os aminoglicosídeos. Ressalta-se que o artigo de Cunha *et al.* (2016) não realizou a pesquisa de genes ou enzimas de resistência e o estudo observou que 2 espécies de enterobactérias foram suscetíveis a amicacina. Além disso, Almeida *et al.* (2018), apesar de encontrar genes conhecidos correlacionados com a manifestação da resistência da família *Enterobacteriaceae*, identificou cepas que eram resistentes, entretanto os genes ainda não foram relatados.

A ineficácia do tratamento com aminoglicosídeos decorre de mecanismos de resistência, proveniente da presença de genes e enzimas como, por exemplo, 16S-RMTase, rmtG e *ant(3'')*-Ia que promovem uma proteção a essas enterobactérias e, assim, impedindo que o fármaco atue inibindo a síntese proteica (PASSARELI-ARAUJO *et al.*, 2019; FIRMO *et al.*, 2019). Contudo, a presença dos genes conhecidos não foram localizados em algumas cepas resistentes de *S. typhimurium* ou foram localizados, mas o padrão de resistência não foi identificado. A presença de bactérias Gram-negativas multirresistentes (MDR) tornou-se um empecilho para o tratamento empírico dos pacientes, assim, reduzindo as opções farmacológicas para eliminação desses patógenos. Vale destacar que, a presença de novos genes envolvidos na expressão da resistência bacteriana chama a atenção, uma vez que prejudica a produção de novos representantes da classe dos aminoglicosídeos para o tratamento de pessoas infectadas por enterobactérias.

As MDR são capazes de sintetizar enzimas modificadoras de aminoglicosídeos (AMEs), o que lhes conferem resistência a ação de grande parte desses fármacos. Outrossim, a produção de 16S RNA metiltransferases (16S-RMTases) também contribui para a desenvolvimento da resistência bacteriana e, assim, limitando as opções terapêuticas (SERIO *et al.*, 2018). Um dos mecanismos de seleção de bactérias multirresistentes é a presença de fatores genéticos móveis como, por exemplo, os

plasmídeos ou transposons, assim, podendo transferir as características genéticas de maneira horizontal ou vertical e, com isso, permitindo o desenvolvimento de mais bactérias resistentes (GONÇALVES *et al.*, 2019). Além disso, a aquisição de resistência a esses fármacos pode ser provocada pelos processos de metilação a determinados resíduos da subunidade do ribossomo, impedindo a ligação dos aminoglicosídeos aos microrganismos, que se dá pela associação dos aminoglicosídeos a subunidade 16S do ribossomo bacteriano está associado ao seu eficaz mecanismo. Ao se ligar no sítio A dessa subunidade, a tradução proteica da bactéria é interrompida, a qual é uma atividade essencial para que a célula continue ativa (NODARI, 2016).

As metiltransferases de rRNA ribossômico 16S (16S-RMTase) são responsáveis por realizar a metilação de resíduos de nucleotídeo nesse fragmento genético, impedindo ação dos aminoglicosídeos e consequentemente conferindo resistência às bactérias. Segundo o estudo de Serio *et. al* (2018), são descritas duas classes das enzimas 16S-RMTase: as que promovem a metilação da posição N7 do nucleotídeo G¹⁴⁰⁵ e as enzima que metilam a posição N1 do nucleotídeo A¹⁴⁰⁸. As principais enzimas realizam a metilação do nucleotídeo G¹⁴⁰⁵ são ArmA, RmtA, RmtB1, RmtB2, RmtC, RmtD1, RmtD2, RmtF, RmtG e RmtH, o que confere uma maior resistência aos fármacos amicacina, canamicina, gentamicina e tobramicina. Segundo os estudos de Cassu-corsi *et al.* (2018) e Passarelli-araujo *et al.* (2019), as enzimas RmtG foram identificadas nas *Klebsiella aerogenes* e *K. pneumoniae*, sendo que nesta última ainda foram encontradas as enzimas RmtB e RmtB-1. Já em relação a *Enterobacter cloacae* foi identificado a presença das enzimas RmtC e ArmA. As enzimas 16S-RMTase são transferidas entre as bactérias através dos plasmídeos de maneira horizontal, com isso, a identificação e maior conhecimento dessas enzimas permite um melhor entendimento do processo evolutivo de resistência das enterobactérias aos aminoglicosídeos, além disso, podendo auxiliar no desenvolvimento de novos fármacos.

Entretanto, a presença da 16S-RMTase não é identificado em algumas cepas resistentes, porém a combinação de diferentes AMEs confere a resistência das enterobactérias aos aminoglicosídeos, em destaque para amicacina, tobramicina, gentamicina e estreptomicina. Os genes, envolvidos na expressão dos AMEs encontrados em isolados bacterianos dos artigos estudados, foram *aacA*, *aphA6*,

aphA7, *aacC*, *aadB*, *aph(3') - VI*, *aac (3) -IIa* e *ant (2'')*), sendo esses genes responsáveis por contribuir com o fenótipo de resistência encontrado nas enterobactérias, inclusive nas que apresentavam *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) (BALLABEN *et al.*, 2018; FIRMO *et al.*, 2019). Nas análises levantadas por Budak *et al.* (2014), na Polônia, eles observaram a presença da maioria dos mesmos genes relatados anteriormente e, além disso, uma combinação de mais de um AMEs presente no isolado de *A. baumannii* conferindo a resistência para com os aminoglicosídeos. O estudo chama a atenção também da coexistência de fatores de resistência de carbapenêmicos, o OXA, e de aminoglicosídeos, os AMEs, na *Acinetobacter*, contudo os números de cepas de *A. baumannii* com a coexistência foram, relativamente, baixos.

Entretanto, o estudo de Ghotaslou *et al.* (2017), realizado no Irã, identificou que estirpe de enterobactérias apresentaram elevada sensibilidade à amicacina, gentamicina e tobramicina, assim como foi observado no estudo de Cunha *et al.* (2016), onde a *E. coli* e a *Klebsiella ssp.* apresentaram uma susceptibilidade de 94,1% e 92,7%, respectivamente, para amicacina. Em contrapartida, foi identificado que a estreptomicina corresponde ao aminoglicosídeo de maior resistência pelas enterobactérias, sendo esse fenótipo concebido pelos genes *aph (3'')-Ib*, *ant(3'')-Ia* e distintos tipos de AMEs (GHOTASLOU *et al.*, 2017). A presença de cepas que possuem a KPC ou OXA e os genes codificadores de AMEs que inativam os aminoglicosídeos são uma grande preocupação a saúde pública, pois a bactéria possui dois grandes mecanismos de resistência às principais antibioticoterapias, que é realizada com o uso individual ou concomitante de aminoglicosídeos e de carbapenêmicos para a maioria das infecções com bactérias gram-negativas, principalmente, os aminoglicosídeos para terapia empírica (FIRMO *et al.*, 2019; GHOTASLOU *et al.*, 2017).

De acordo com os dados obtidos em outra literatura, foram destacados três classes de AMEs que auxiliam nos mecanismos de resistência adquirida aos aminoglicosídeos pelas enterobactérias: AAC, ANT e APH as quais inativam a ação desses fármacos através da acetilação, adenilação ou fosforilação, respectivamente. As subclasses dessas enzimas mais presente em isolados clínicos foram as enzimas

AAC (3) e a AAC (6'), que a depender da sua variação confere resistência à gentamicina, amicacina e tobramicina, e a enzima APH (3"). Já a enzima ANT é encontrada em menor frequência em enterobactérias em comparação às outras duas classes. (SERIO *et al.*, 2018). Entre os genes codificantes destas enzimas, que foram previamente citados, os *aacA*, *aphA6* e *aphA7* foram observados em cepas resistentes à amicacina, enquanto *aacA*, *aacC* e *aadB*, sendo esse último também responsável pela por fornecer resistência à tobramicina, foram identificados em enterobactérias resistentes a gentamicina (BALLABEN *et al.*, 2018). Destaca-se que outros genes também foram identificados, tal como o *aph(3')* - VI, que conferia a resistência à amicacina, gentamicina e tobramicina, o *aac(3)* -IIa, localizado em isolados resistentes à gentamicina e tobramicina e em bactérias resistentes à amicacina, gentamicina e tobramicina, já o *ant(2'')* foi identificado em cepas com amicacina e tobramicina e também em enterobactérias resistentes à amicacina, gentamicina e tobramicina (FIRMO *et al.*, 2019).

A expressão dos genes vêm sendo foco de estudo como um dos principais responsáveis pelos fatores de resistência das enterobactérias, como a presença dos AMEs e a presença da metiltransferases 16S RNAr (FIRMO, 2016). Em um estudo realizado por Almeida *et al.* (2018), mostra que a presença dos genes de resistência presentes em cepas de *Salmonella typhimurium*, mostrou que 44 (48,9%) eram resistentes à estreptomicina e 21 (23,3%) eram resistentes à gentamicina. Porém, algumas cepas de *Salmonella typhimurium* não mostraram nenhum fenótipo de resistência. Vale destacar que o contrário também foi observado, foram analisados isolados da *S. typhimurium* que apresentava o fenótipo de resistência, mas a presença de genes já conhecidos não foram identificados. O mesmo padrão foi observado em Mensah *et al.* (2019), onde foram identificados cepas de *S. typhimurium* em que não foram identificados fatores de resistência a gentamicina e, em relação a estreptomicina, foram verificados isolados sensíveis a esse fármaco, todavia, os genes de resistência foram observados. A detecção de novos genes que conferem resistência a estas enterobactérias, significa que os microrganismos estão procurando cada vez mais novos meios de expressar a sua resistência contra as antibioticoterapias que envolvem os aminoglicosídeos, chamando a atenção para a realização de novas pesquisas para

exploração desses genes desconhecidos. Além disso, investigar sobre a não expressão de mecanismo de resistência, mesmo que a bactéria apresenta os genes e a possível transmissão deste fenótipo de resistência.

Conforme o estudo de Gonçalves *et al.* (2019), notou-se que o descarte inadequado, em esgotos, de medicamentos em unidades hospitalares e na própria comunidade contribui para dissipação e o desenvolvimentos de novas cepas de enterobactérias multirresistentes, em destaque a amicacina. Ao associar isso com o tratamento inadequado dos esgotos ou uso dessa água para alguma atividade, dessa forma proporciona a contaminação dessas cepas multirresistentes ao ser humano, assim, promovendo o aumento das taxas de morbidade e mortalidade. Segundo o estudo de Chagas (2011), o saneamento básico interfere diretamente na saúde pública e a precariedade no tratamento desses esgotos pode levar a maior contaminação da população com essas cepas multirresistentes. O artigo ratificou que os antibióticos, liberados diretamente ou através de dejetos humanos, são pouco biodegradáveis, sendo assim, eles permanecem na água promovendo o desenvolvimento de enterobactérias resistentes. Além disso, ao analisar amostras coletadas de afluentes, notou que bactérias da família *Enterobacteriaceae*, com foco para *K. pneumoniae*, *E. coli* e *Enterobacter cloacae*, predominam mais em efluentes hospitalares do que em outros tipos de efluentes (CHAGAS, 2011).

Esta revisão sistemática apresentou limitações quanto a população estudada, selecionando a maioria dos estudos realizados no Brasil e também limitações ao que se diz a respeito sobre as amostras antes das intervenções, ou seja, a maioria dos artigos não fornecia informações se as bactérias que foram analisadas passaram por algum tratamento/intervenções. Diante disso e dos resultados observados nos artigos lidos, é necessário a realização de novas pesquisas a fim de buscar genes ainda desconhecidos que oferecem essa resistência as enterobactérias contras aos aminoglicosídeos e, com isso, poder partir para o desenvolvimento de novos fármacos que sejam capazes de controlar as infecções causadas pelas MDR. Além do mais, é notório a necessidade de um melhor tratamento dos esgotos e do descarte hospitalar com o objetivo de impedir o desenvolvimento de novas cepas bacteriana multirresistentes e, conseqüentemente, sua contaminação para a população.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados obtidos com essa revisão sistemática sugerem que a resistência das enterobactérias aos aminoglicosídeos envolve inúmeros mecanismos como a presença de genes e enzimas que impedem a ação desses fármacos, em destaque para a presença dos AMEs e 16S-RMTase que estavam presentes na maioria das cepas bacterianas resistentes. Com esses mecanismos de resistência, notou-se que a grande parte das cepas analisadas apresentaram resistência a amicacina, gentamicina e tobramicina, com isso, levando ao aumento dessas cepas bacterianas multirresistentes.

Ademais, a resistência também pode ser proveniente da sua multiplicação nos esgotos sendo favorecida pelos antibióticos descartados inadequadamente e, assim, adquirindo mecanismos de resistência. Diante disso, deve haver uma melhor relação entre o médico, o paciente e a prefeitura, onde o profissional de saúde realiza uma prescrição de antimicrobianos mais racional, o paciente é conscientizado do uso irracional desses medicamentos, enquanto a prefeitura promove um tratamento mais eficaz dos esgotos a fim de evitar o desenvolvimento de novos MDR e, conseqüentemente, sua transmissão.

Com esse fenótipo resistente, conferido pelas enzimas e genes, os fármacos que apresentaram uma maior resistência foram a amicacina, gentamicina e tobramicina. Apesar de inúmeros genes que fornecem essa resistência, existem cepas de espécies bacterianas como, por exemplo, a *Salmonella typhimurium* que apresentam genes ainda desconhecidos que oferecem esse fator protetor contra aos aminoglicosídeos. A partir disso, nota-se a necessidade do desenvolvimento de novos estudos a fim de conhecer melhor o perfil de resistência das enterobactérias contra aos aminoglicosídeos e, assim, ser possível traçar melhores linhas de combate e auxiliar desenvolvimento de novos fármacos que possam eliminar esses microrganismos resistentes.

REFERÊNCIAS

- Almeida F, Seribelli AA, Medeiros MIC, Rodrigues DdP, MelloVarani Ad, *et al.* (2018) **Phylogenetic and antimicrobial resistance gene analysis of Salmonella Typhimurium strains isolated in Brazil by whole genome sequencing.** PLOS ONE 13(8): e0201882. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201882>
- Alvim ALS, Couto BRGM, Gazzinelli A. **Epidemiological profile of healthcare-associated infections caused by Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae.** Rev Esc Enferm USP. 2019;53:e03474. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1980-220X2018001903474>
- ANVISA. **Antimicrobianos - Bases teóricas e uso clínico.** Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/servicos/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo1/aminoglicosideos.htm. Acesso em: 28 abr. 2020.
- BALLABEN, Anelise S. *et al.* **Diversity of High-Level Aminoglycoside Resistance Mechanisms among Gram-Negative Nosocomial Pathogens in Brazil.** Antimicrobial Agents And Chemotherapy, [s.l.], v. 62, n. 11, p. 0-0, 27 ago. 2018. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/aac.01550-18>.
- BRUNTON, Laurence L. *et al* (org.). **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman.** Porto Alegre: Artmed, 2019.
- BUDAK, Alicja. **Co-occurrence of carbapenem and aminoglycoside resistance genes among multidrug-resistant clinical isolates of Acinetobacter baumannii from Cracow, Poland.** Medical Science Monitor Basic Research, [s.l.], v. 20, p. 9-14, 2014. International Scientific Information, Inc.. <http://dx.doi.org/10.12659/msmbr.889811>.
- CASSU-CORSI, Dandara *et al.* **Characterisation of plasmid-mediated rmtB-1 in Enterobacteriaceae clinical isolates from São Paulo, Brazil.** Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, [s.l.], v. 113, n. 12, 10 dez. 2018. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0074-02760180392>.
- CHAGAS, Thiago Pavoni Gomes. **DETECÇÃO DE BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES AOS ANTIMICROBIANOS EM ESGOTO HOSPITALAR NO RIO DE JANEIRO.** 2011. 147 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Pós-graduação em Medicina Tropical, Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2011
- CUNHA, Mirella Alves *et al.* **ANTIBIOTIC RESISTANCE PATTERNS OF URINARY TRACT INFECTIONS IN A NORTHEASTERN BRAZILIAN CAPITAL.** Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo, São Paulo, v. 58, 2, 2016. Epub Feb 23, 2016. <https://doi.org/10.1590/S1678-9946201658002>.

Firmo EF, Cabral AB, Oliveira ÉM, Lopes ACS. **Emergence of aph(3')-VI and accumulation of aminoglycoside modifying enzyme genes in KPC-2-possessing Enterobacter aerogenes isolates from infections and colonization in patients from Recife-PE, Brazil.** Rev Soc Bras Med Trop. 2019;52:e20180460. Published 2019 Jun 27. doi:10.1590/0037-8682-0460-2018

FIRMO, Elza Ferreira. **Pesquisa de genes de resistência a aminoglicosídeos em isolados de colonização e infecção de Klebsiella pneumoniae e Enterobacter aerogenes portadoras do gene blaKPC provenientes dos hospitais de Recife-PE.** 2016. 105 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Universidade Federal de Pernambuco Centro de Ciências da Saúde Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical, Recife, 2016.

GHOTASLOU, Reza et al. **Dissemination of Genes Encoding Aminoglycoside-Modifying Enzymes and armA Among Enterobacteriaceae Isolates in Northwest Iran.** Microbial Drug Resistance, [s.l.], v. 23, n. 7, p. 826-832, out. 2017. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/mdr.2016.0224>.

GONÇALVES, Verônica Dias *et al.* **Detection of multidrug-resistant Enterobacteriaceae isolated from river waters flowing to the Guanabara Bay and from clinical samples of hospitals in Rio de Janeiro, Brazil.** Biomédica, [s.l.], v. 39, p. 135-149, 1 maio 2019. Instituto Nacional de Salud (Colombia). <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v39i0.4391>.

Lavagnoli SL, Bassetti BR, Kaiser TDL, Kutz KM, Cerutti C Jr. **Factors associated with acquisition of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae.** Rev. Latino-Am. Enfermagem. 2017;25:e2935; doi: <http://dx.doi.org/10.1590/1518-8345.1751.2935>

Mensah, N., Tang, Y., Cawthraw, S. *et al.* **Determinação da suscetibilidade antimicrobiana em Salmonella enterica serovar Typhimurium através do sequenciamento de todo o genoma: uma comparação com vários métodos de teste de suscetibilidade fenotípica.** BMC Microbiol 19, 148 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12866-019-1520-9>

NODARI, Carolina Silva. **RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS EM ENTEROBACTÉRIAS: FOCO EM CARBAPENEMASES.** Journal Of Infection Control, Porto Alegre, v. 5, n. 1, p. 1-30, set. 2016.

Nordmann P, Naas T, Poirel L. **Global Spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae.** Emerging Infectious Diseases. 2011;17(10):1791-1798. doi:10.3201/eid1710.110655.

Northwest Iran. **Microbial Drug Resistance**, [s.l.], v. 23, n. 7, p. 826-832, out. 2017. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/mdr.2016.0224>.

PASSARELLI-ARAUJO, Hemanoel *et al.* **Molecular epidemiology of 16S rRNA methyltransferase in Brazil: rmtg in klebsiella aerogenes st93 (cc4).** Anais da Academia

Brasileira de Ciências, [s.l.], v. 91, n. 1, 2019. FapUNIFESP (SciELO).
<http://dx.doi.org/10.1590/0001-376520182018762>.

RIBEIRO, Alexandra Manuela Ferreira. **Farmacologia dos Antibióticos Aminoglicosídeos**. 2017. 72 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade Fernando Pessoa Faculdade de Ciências da Saúde, Porto, 2017.

Serio A, Keepers T, Andrews L, Krause K. 2018. **Revival de aminoglicosídeo: Revisão de uma classe historicamente importante de antimicrobianos em processo de rejuvenescimento**, EcoSal Plus 2018; doi: 10.1128 / ecosalplus.ESP-0002-2018

SILVA, Yone da. **DOENÇAS TRANSMITIDAS POR ALIMENTOS NO MUNICÍPIO DO RIO DE JANEIRO: PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E CONTROLE**. 2009. 129 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Vigilância Sanitária, Programa de Pós-graduação em Vigilância Sanitária do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Rio de Janeiro, 2009.

WHO. **Antimicrobianos de importância crítica para a medicina humana, 5ª revisão**. 2017. Disponível em: <https://www.who.int/foodsafety/publications/cia2017.pdf?ua=1>. Acesso em: 28 abr.2020.
https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf?ua=1. Acesso em: 28 abr. 2020.