

Como citar:

DA ROSA, TACIELI F.; FOLETTO, VITÓRIA S.; SERAFIN, MARISSA B.; BOTTEGA, ANGELITA; HÖRNER, ROSMARI; Estratégias emergentes para tratamento de ESKAPE. Revista Saúde (Sta. Maria). 2020; 46 (1).

Data de Submissão:

23/03/2020

Data de aceite:

24/03/2020

Conflito de Interesse: Não há conflito de interesse



Estratégias emergentes para tratamento de ESKAPE

Emerging strategies for ESKAPE treatment

Taciéli Fagundes da Rosa^{*}, Vitória Segabinazzi Foletto¹, Marissa Bolson Serafin¹, Angelita Bottega¹, Rosmari Hörner^{1, 11}

¹ Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF)/Universidade Federal de Santa Maria (UFSM)/ Centro de Ciências da Saúde (CCS) (SM), Brasil; ¹¹ Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil.

O persistente e indiscriminado uso de antibióticos provocou o aumento de microrganismos multirresistentes, os quais podem ser classificados em três categorias: microrganismos resistentes a múltiplas drogas, quando as bactérias são resistentes a um ou mais antimicrobianos de três ou mais categorias testadas (do inglês *multidrug-resistant* = MDR); extensivamente resistentes, quando resistentes a um ou mais antimicrobianos em quase todas categorias - exceto uma ou duas (*extensively drug-resistant* = XDR) e pan-resistentes, quando há resistência a todos os agentes antimicrobianos testados (*Pandrug-resistant* - PDR)^{1,2}.

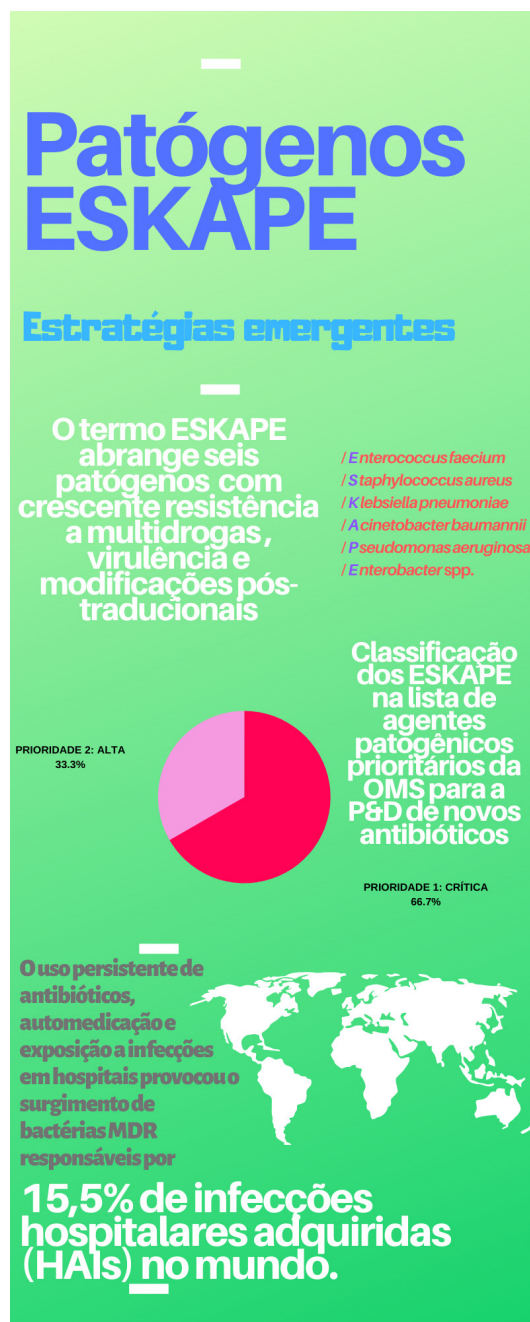
Nesta emergência, seis patógenos se destacaram pela resistência a múltiplas drogas e virulência: assim surgiu o termo ESKAPE, o qual abrange *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter spp.*³⁻⁷. Esse termo foi mencionado pela primeira vez no artigo do pesquisador Rice, em 2008, e é composto pelas iniciais dos patógenos o qual trata. No entanto, não é apenas um acrônimo. A organização da sigla ESKAPE deve-se por ser parecida com a palavra “escape”, que significa escapar em inglês. Estes microrganismos são caracterizados pela sua capacidade de “escapar” ao tratamento antibacteriano tradicional, sendo responsáveis por grande parte das infecções hospitalares complicadas³.

Recentemente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) liberou uma lista de patógenos prioritários para a pesquisa e desenvolvimento de novos agentes antibacterianos⁸, dividida em prioridades: prioridade 1 (crítica), prioridade 2 (alta) e prioridade 3 (média). Todos os patógenos ESKAPE fazem parte desta lista: *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas*

aeruginosa e *Klebsiella pneumoniae* figuram na prioridade 1 e os demais estão na 2.

Tornou-se imperativo encontrar alternativas para tratar infecções, principalmente as hospitalares, causadas pelos patógenos ESKAPE. Na Figura 1, destacamos a importância eminente de novas estratégias de tratamento para infecções ocasionadas por esses microrganismos.

Figura 1. Patógenos ESKAPE: Estratégias emergentes.



Fonte: Imagem elaborada pelo autor, 2020. Referências utilizadas na elaboração: Rice LB, 2008; Mijakovic et al., 2015; Roca I et al., 2015; Sirijan S et al., 2016; Tiwari V et al., 2018; Mulani MS et al., 2019, Tiwari V, 2019.

Poucas revisões sobre os patógenos ESKAPE estão disponíveis. Só mais recentemente alguns pesquisadores têm focado em encontrar novas estratégias terapêuticas para os ESKAPE². Dentre elas, o uso de antibióticos em combinação surge como a alternativa mais cômoda e de fácil implementação, principalmente porque a possibilidade de um patógeno desenvolver resistência contra uma combinação de dois medicamentos é significativamente menor do que contra um único medicamento. Da mesma forma, o efeito sinérgico de uma combinação de antibacterianos é maior do que apenas ao antibiótico individual⁹. A combinação também aumenta o espectro de cobertura e é extremamente benéfica em infecções graves ocasionadas por múltiplos patógenos¹⁰.

Outra estratégia terapêutica importante é a terapia bacteriofágica. Os fagos são agentes terapêuticos utilizados há muitos séculos para tratar infecções bacterianas. O foco na terapia fágica retornou e aumentou desde o aumento drástico da resistência bacteriana¹¹. Bacteriófagos usados para terapia apresentam muitas vantagens, como alta especificidade (prevenção de danos a microbiota normal, além de não infectarem células eucarióticas), dosagens baixas de tratamento e proliferação rápida dentro de bactérias hospedeiras, o que os tornam ideais para tratar infecções bacterianas¹².

A terapia com peptídeos antimicrobianos (ou chamados do inglês “*Antimicrobial Peptides*” – AMPs,) surge como outra alternativa. Eles apresentam um amplo espectro de atividade contra vários patógenos. A capacidade dos AMPs para interagir com a membrana celular bacteriana e causar lise celular, torna-os uma potencial alternativa para combater os ESKAPE. Além disso, ao contrário de antibacterianos convencionais, os AMPs danificam fisicamente a célula bacteriana por meio de interações eletrostáticas, o que dificulta o desenvolvimento da resistência bacteriana¹³.

A terapia fotodinâmica da luz é outra estratégia: a luz antimicrobiana é utilizada sozinha ou combinada com um fotossensibilizador. Essa alternativa terapêutica tem efeito por ocasionar estresse fotooxidativo, o que leva à morte microbiana. Essa terapia é amplamente utilizada para tratamento de infecções dentárias, de pele e tecidos moles¹⁴.

Outra alternativa terapêutica citada é a de nanopartículas de prata. A nanomedicina é um dos ramos em ascensão para o tratamento de patógenos MDR/XDR/PDR². Entre as nanopartículas de metal, as de prata (AgNPs) demonstraram atividade antibacteriana promissora por reduzirem a probabilidade de resistência. AgNPs agem liberando íons Ag⁺ que resultam na interrupção do transporte de elétrons, via de transdução de sinal ou leva à geração de espécies reativas de oxigênio (EROs), danificando biomoléculas importantes como a parede celular, membrana celular, DNA celular e/ou proteínas¹⁵.

O tratamento de patógenos multirresistentes (MDR, XDR, PDR), dentre eles os ESKAPE, tornou-se uma questão de saúde pública à nível mundial. Estratégias emergentes são urgentes e solicitadas pelos órgãos reguladores, principalmente para reduzir a morbidade e mortalidade das infecções hospitalares.

REFERÊNCIAS

- [1] Michalik M, Podbielska-Kubera A, Samet A, et al. Multidrug-resistant strains of coagulase-negative staphylococci isolated from patients with chronic sinusitis – MDR, XDR, PDR strains. *Otolaryngol Pol.* 2019;74(2):36-41. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0013.5258>.
- [2] Mulani MS, Kamble EE, Kumkar SN, et al. Emerging Strategies to Combat ESKAPE Pathogens in the Era of Antimicrobial Resistance: A Review. *Front Microbiol.* 2019;10: 539.<https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00539>.
- [3] Rice LB. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. *J Infect Dis.* 2008;197(8):1079–81. <https://doi.org/10.1086/533452>.
- [4] Sirijan S, Indrawattana N. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *BioMed Res Int.* 2016;1-8. <https://doi.org/10.1155/2016/2475067>.
- [5] Tiwari V. Post-translational modification of ESKAPE pathogens as a potential target in drug discovery. *Drug Discov Today.* 2019;24(3):814-22. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.12.005>.
- [6] Tiwari V, Meena K, Tiwari M. Differential anti-microbial secondary metabolites in different ESKAPE pathogens explain their adaptation in the hospital setup. *Infect Genet Evol.* 2018; 66: 57-65. <https://doi.org/10.1016/j.mee-gid.2018.09.010>.
- [7] Mijakovic I, Grangeasse C, Stülke J. Regulatory potential of post-translational modifications in bacteria. *Front Microbiol.*2015;6:500. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00500>.
- [8] Roca I, Akova M, Baquero F, et al. The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention. *New Microbes New Infect.*2015;16:22-29. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2015.02.007>.
- [9] Vazquez-grande G, Kumar A. Optimizing antimicrobial therapy of sepsis and septic shock: focus on antibiotic combination therapy. *Semin Respir Crit Care Med.* 2015;1:154–166. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1398742>.

-
- [10] AhmedA, AzimA, GurjarM, et al. Current concepts in combination antibiotic therapy for critically ill patients. *Indian J Crit CareMed*. 2014;18:310–314. <https://doi.org/10.4103/0972-5229.132495>.
- [11] Latz S, Wahida A, Arif A, et al. Preliminary survey of local bacteriophages with lytic activity against multi-drug resistant bacteria. *J Basic Microbiol*. 2016;56:1117-1123. <https://doi.org/10.1002/jobm.201600108>.
- [12] Domingo-Calap P, Delgado-MartínezJ. Bacteriophages: protagonists of a post-antibiotic era. *Antibiotics*. 2018;7:66. <https://doi.org/10.3390/antibiotics7030066>.
- [13] BerglundNA, Piggot TJ, JefferiesD, et al. Interaction of the antimicrobial peptide polymyxin B1 with both membranes of *E. coli*: a molecular dynamics study. *PLoSComputBiol*. 11:e1004180.<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1004180>.
- [14] YangMY, Chang KC, ChenLY, et al. Blue light irradiation triggers the antimicrobial potential of ZnO nanoparticles on drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J PhotochemPhotobiol B*. 2018;180:235–242. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2018.02.003>.
- [15] QayyumS, OvesM, KhanAU. Obliteration of bacterial growth and biofilm through ROS generation by facially synthesized green silver nanoparticles. *PLoS ONE*. 2017;12:0181363. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181363>.