

Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE
JOAQUIM VENÂNCIO

Thuany Lima Pires da Silva

RESISTÊNCIA BACTERIANA: CONSEQUÊNCIAS DO USO INDEVIDO DE ANTIBIÓTICOS

Rio de Janeiro

2021

Thuany Lima Pires da Silva

RESISTÊNCIA BACTERIANA: CONSEQUÊNCIAS DO USO INDEVIDO DE ANTIBIÓTICOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio – Fundação Oswaldo Cruz (EPSJV-Fiocruz) como requisito parcial para aprovação no Curso Técnico em Análises Clínicas.

Orientadora: Joseli Maria da Rocha Nogueira

Coorientadora: Mônica Mendes Caminha Murito

Rio de Janeiro

2021

Dedico esse trabalho a minha amada mãe por sempre me fazer seguir meus objetivos e não medir esforços para torná-los possíveis, sempre me oferecendo todo suporte, amor, carinho e dedicação.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio – Fundação Oswaldo Cruz (EPSJV-Fiocruz) pelo apoio institucional essencial ao meu processo de formação pessoal e profissional, por incentivar a pesquisa científica e torná-la possível através da bolsa PIC e por tudo o que aprendi ao longo dos anos no curso de Análises Clínicas.

Agradeço a minha orientadora, Prof.^a Joseli Nogueira, principalmente por me fazer desenvolver um olhar especial para a bacteriologia, pelo seu apoio, por toda a disponibilidade, compartilhando seus conhecimentos e ideias, tirando todas as minhas dúvidas em relação ao projeto.

Agradeço a minha coorientadora, Prof.^a, Mônica Murito por me acolher e pensar conjuntamente a temática que melhor se encaixava na variedade de ideias que tive durante o processo a construção do projeto, por me passar confiança durante a escrita e por todo o apoio e disponibilidade ao longo desses anos.

Agradeço a todas as professoras e professores que tive a oportunidade de conhecer e aprender, em especial as professoras do PTCC, Fernanda Bottino, Tainah Galdino e Carla Cabral por serem acolhedoras e acompanhar de perto todo o processo do projeto, auxiliando em todas as etapas, desde a escolha do tema até a defesa.

Agradeço aos meus avôs, avós, irmão e todos os familiares que sempre incentivaram a minha caminhada acadêmica, em especial minha querida mãe Thyene Lima, por me apoiar em todos os momentos difíceis e pela motivação em todos os momentos até aqui e, graças a você eu me tornei quem sou hoje.

Agradeço aos meus colegas de classe por todos os momentos vividos e experiências compartilhadas durante o curso, em especial os amigos que fiz Larissa, Gabriel, Luís Henrique e Evellyn por se tornarem pessoas especiais em minha vida e por fazerem parte da construção desse projeto me auxiliando e me fortalecendo em momentos de dificuldade.

Agradeço a banca avaliadora composta pela Prof.^a. Lillian Silva pela disponibilidade de participar e pelas contribuições, correções e apontamentos feitos na qualificação do projeto.

*A ciência mais útil é aquela cujo
fruto é o mais comunicável.
(Leonardo da Vinci).*

RESUMO

As bactérias são procariontes que participam de diversos ecossistemas e existem desde o início da vida em nosso planeta, podendo atuar de forma positiva ou negativa. Para tratar infecções causadas por bactérias patogênicas são utilizados, há quase 100 anos, os antimicrobianos. No entanto, o uso indevido desses medicamentos faz com que as bactérias se tornem resistentes aos fármacos, caracterizando assim a resistência bacteriana, que pode ser explicada através de vários mecanismos, inclusive a seleção natural. Atualmente o grande aumento na proliferação e disseminação de bactérias que apresentam resistência aos antimicrobianos, inclusive a múltiplas drogas (BRMD), é notório, e se não for reduzido, poderá nos levar a uma condição semelhante à da era pré-antibiótico, onde não havia qualquer opção de tratamento. A resistência bacteriana é um grande problema mundial de saúde, apesar do grande avanço tecnológico e do grande número de antimicrobianos atualmente conhecidos. O objetivo do projeto foi analisar o impacto do uso indiscriminado de antibióticos na fisiologia bacteriana, já que as bactérias multirresistente estão se tornando uma das principais preocupações para gerações atuais e futuras, como podemos verificar através dos dados divulgados pela Organização Mundial de Saúde, onde, atualmente, 700.000 pessoas morrem por infecções relacionadas à bactérias multirresistentes e com o aumento da resistência desses microrganismos o número tende a se tornar maior. Com o conhecimento obtido neste trabalho pretendemos atuar de forma a reduzir a disseminação dessa resistência, indicando o uso mais racional dos antimicrobianos

Palavras-chave: Resistência bacteriana, bactérias, antibióticos.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1- Aspectos morfológicos das bactérias: cocos, bacilos, espirilos, vibrios e espiroquetas.... | 11 |
| Figura 2- Representação dos mecanismos de resistência bacteriana..... | 27 |
| Figura 3- Ilustração de um antibiótico que não se liga ao alvo..... | 28 |
| Figura 4- Representação em que antibiótico não atinge o sítio | 28 |
| Figura 5- Sistema de bombas de efluxo bacteriana..... | 28 |
| Figura 6- Inibição da entrada do antibiótico devida à alteração da membrana bacteriana..... | 29 |
| Figura 7- Ilustração de antibiótico sendo inativado por enzimas..... | 30 |

LISTA DE QUADROS

| | |
|---|----|
| Quadro 1- Principais mecanismo de ação dos antibióticos | 20 |
| Quadro 2- Antibióticos que alteram a síntese dos ácidos nucleicos | 22 |
| Quadro 3- Antibióticos que alteram o metabolismo celular | 22 |

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACOES

| | |
|--------------------|---|
| a.C | antes de Cristo |
| ADN | Ácido Desoxirribonucleico |
| ANVISA | Agência Nacional de Vigilância Sanitária |
| ARN | Ácido Ribonucleico |
| BRMD | Bactérias resistentes a múltiplas drogas |
| BVS | Biblioteca Virtual de Saúde |
| D-Ala-D-Ala | D-Alanyl-D-alanine |
| EPI | Equipamento de Proteção Individual |
| INI | Instituto Nacional de Infectologia |
| IRAS | Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde |
| MOPECE | Módulos de Princípios de Epidemiologia para o Controle de Enfermidades |
| MS | Ministério da Saúde |
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde |
| TSA | Teste de Sensibilidade à Antibióticos |
| UTI | Unidade de Tratamento Intensivo |

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO..... | 10 |
| 2 OBJETIVOS | 14 |
| 3 METODOLOGIA | 15 |
| 4 DESENVOLVIMENTO | 16 |
| Capítulo 1- Antibióticos: histórico, definição, classificação e mecanismos de ação.... | 16 |
| 1.1 Infecções ao longo da história..... | 16 |
| Capítulo 2- Uso indiscriminado de antimicrobianos..... | 23 |
| 2.1 Resistência Bacteriana..... | 25 |
| 5 DISCUSSÃO | 30 |
| 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS | 33 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 34 |

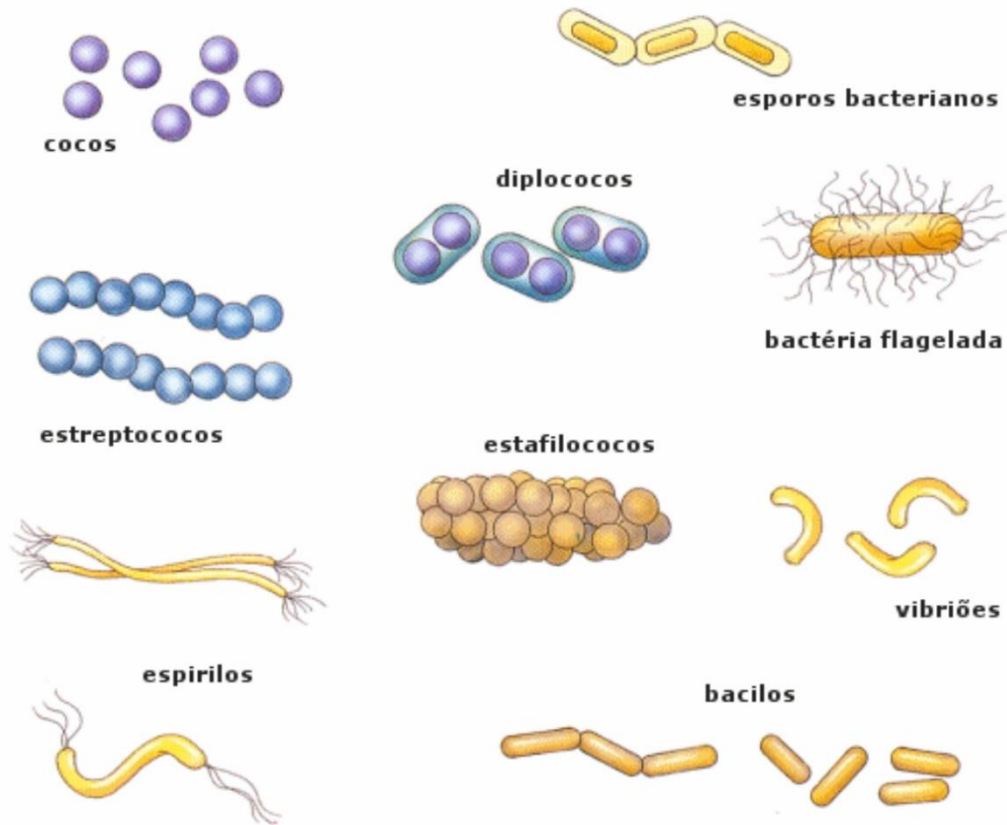
1 INTRODUÇÃO

As bactérias fazem parte de um dos primeiros grupos de seres vivos que se desenvolveram na terra e possuem uma notável importância em manter o equilíbrio de diversos ecossistemas (SANTOS, 2004). Tais microrganismos foram descritos no século XVII e puderam ser estudados após o uso do microscópio voltar-se para fins científicos, através do pesquisador holandês Antony van Leeuwenhoek (1632-1723), conhecido popularmente como pai da microbiologia (GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010).

Todavia, somente no século XIX, o cientista Louis Pasteur (1822-1895) levantou a hipótese de que as bactérias poderiam ser patogênicas, ou seja, capazes de produzir processos infecciosos em seus hospedeiros (GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010). Anos após o surgimento da hipótese de Pasteur, um médico britânico chamado Joseph Lister (1827-1912), que partilhava do pensamento de Pasteur, criou um protocolo de desinfecção da área cirúrgica, que consistia em realizar vaporização de ácido fênico durante a cirurgia. Após a implementação do método, observou-se uma diminuição do número de mortes no período pós-operatório, já que a assepsia no momento da realização da mesma diminuía a chance de contaminação e o desenvolvimento de futuras infecções. A eficácia do método de Joseph Lister corrobora com a teoria de Pasteur, indicando que as bactérias poderiam ser patogênicas (SEABRA *et al.*, 2004).

A morfologia das bactérias se caracteriza pela inexistência de um núcleo delimitado por membrana e são denominadas de seres procariontes. Esses microrganismos podem ser classificados em diferentes aspectos morfológicos, como, por exemplo: cocos, bacilos, espirilos, entre outros (NOGUEIRA; MIGUEL, 2009).

Figura 1- Aspectos morfológicos das bactérias: cocos, bacilos, espirilos, vibrios e espiroqueta



Fonte: SALSA, 2003.

As bactérias podem ser comensais ou mutualistas, inclusive algumas podem participar do metabolismo dos seres humanos, como é o caso dos lactobacilos, que auxiliam na digestão e na proteção do aparelho digestivo contra os ataques de outros microrganismos. Em contrapartida, existem as bactérias que são causadoras de muitas doenças, e que, ainda hoje, matam inúmeras pessoas ao redor do mundo. Entre alguns exemplos bem conhecidos, temos a *Leptospira interrogans*, causadora da leptospirose; *Treponema pallidum*, causadora da sífilis; *Streptococcus pneumoniae*, causadora da pneumonia, entre inúmeras outras bactérias patogênicas (SANTOS, 2004).

Em resposta ao grande número de infecções, utiliza-se na atualidade, os antimicrobianos, substâncias químicas com a função de eliminar ou inibir o crescimento de microrganismos (AYALA *et al.*, 2018). Os antibióticos são um dos tipos de antimicrobianos existentes e são divididos em dois grupos: naturais e sintéticos. Podem desempenhar

diferentes funções, sendo classificados em bactericidas, que são os antimicrobianos que resultam na morte das bactérias, ou bacteriostáticos, que apenas inibem o crescimento do microrganismo (GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010).

O pesquisador Alexander Fleming descobriu o primeiro antibiótico natural, a penicilina, uma substância produzida pelo fungo *Penicillium notatum*, que pode inibir ou matar determinadas espécies bacterianas, como por exemplo, as já citadas *Treponema pallidum* e *Staphylococcus aureus* (GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010). Com a eficácia no tratamento de infecções após a descoberta da penicilina, o fármaco começou a ser utilizado em outros tratamentos, como em casos de febre. O uso sem critério durante muitos anos, entre outros fatores da má utilização, contribuiu para o desenvolvimento de bactérias capazes de produzir enzimas resistentes e, com isso, tornou-se de extrema importância o desenvolvimento de novos antimicrobianos, já que o comercializado não tinha mais a mesma eficácia em vários casos (LIMA; BENJAMIM; SANTOS, 2017).

Ao longo dos anos, novos fármacos foram descobertos e/ou produzidos. Entre os anos 1980-2000, foram elaboradas diferenciadas formas de busca à novos antibióticos, porém, atualmente notou-se uma queda na identificação desses antimicrobianos em relação ao crescente número de espécies resistentes aos fármacos já existentes (GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010).

A resistência bacteriana pode ser explicada através do princípio da seleção natural, proposto por Charles Darwin, pois os organismos mais adaptados são selecionados conforme as gerações, tendendo a se adaptar de acordo com as condições do meio em que vivem (MONTEIRO *et al.*, 2010), todavia, hoje sabe-se que vários outros mecanismos podem estar envolvidos (NOGUEIRA; MIGUEL, 2009).

Os antibióticos estão na categoria dos fármacos mais utilizados mundialmente. Em contrapartida, dados alarmantes chamam a atenção para o número crescente de bactérias que desenvolvem mecanismos de resistência a estes medicamentos, principalmente em ambientes hospitalares (LIMA; BENJAMIM; SANTOS, 2017). A incidência de bactérias resistentes ocorre por diversos fatores, entre eles, o tratamento empírico com base no diagnóstico superficial dos pacientes, que em muitos dos casos é prescrito de forma errônea, a falta de orientação no uso do antibiótico (ANVISA, 2020), ou até seu uso excessivo na agropecuária entre outros fatores (MONTEIRO *et al.*, 2010).

1.1. JUSTIFICATIVA

De acordo com o relatório divulgado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2019, atualmente cerca de 700.000 pessoas em todo o mundo morrem anualmente por infecções relacionadas a bactérias multirresistentes. Esse dado alerta os pesquisadores, que a resistência bacteriana é um dos maiores problemas para as próximas gerações, onde a principal causa é o uso indevido de antibióticos (OMS, 2019). Segundo a OMS, em um levantamento feito entre 65 países e divulgado em 2018, o Brasil se encontra na 17ª posição dos que mais utilizam antibióticos (OMS, 2018).

Estudos apontam que uma das causas da resistência bacteriana é o alto consumo de antibióticos, em diversos setores da sociedade, como na agricultura e em ambientes hospitalares. Somente nos Estados Unidos, há um histórico de 160 milhões de prescrições de antibióticos. Com esses dados alarmantes, a resistência bacteriana se tornou uma preocupação global e, desde então, tornou-se objeto de inúmeras publicações científicas quando o assunto se refere aos antimicrobianos (WANNMACHER, 2004).

Com base na importância desse assunto, o presente trabalho pretende cumprir os seguintes objetivos:

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar o impacto do uso indiscriminado de antibióticos na fisiologia bacteriana.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Descrever a ação dos antibióticos em bactérias;
- 2) Apresentar os mecanismos de resistência bacteriana frente aos antibióticos;
- 3) Apontar como o uso indiscriminado de antibióticos altera a estrutura das bactérias, as tornando multirresistentes.

2 METODOLOGIA

O estudo foi realizado por meio de pesquisa bibliográfica. Utilizou como estratégia levantamentos de dados através de livros, artigos, publicações em revistas científicas e dissertações, fundamentada em levantamentos realizados em bases de dados nacionais e internacionais, tais como Scielo, Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e PubMed, fontes de informação, tal como Google acadêmico e páginas eletrônicas de instituições de saúde como Ministério da Saúde (MS), Organização Mundial da Saúde (OMS) e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

O projeto foi realizado entre março de 2020 e março de 2021, e foram utilizados materiais de apoio em português, inglês e espanhol. A pesquisa terá como descritores: Bactérias, Resistência Bacteriana e Antibióticos.

A pesquisa bibliográfica teve uma abordagem metodológica, através do método exploratório, proporcionando maior conhecimento sobre o tema proposto. A análise do material empírico buscou responder a seguinte questão: "Como o uso indevido de antibióticos contribui para o desenvolvimento de bactérias multirresistentes?".

4 DESENVOLVIMENTO

Capítulo 1- Antibióticos: histórico, definição, classificação e mecanismos de ação.

1.1 Infecções ao longo da história

Ao longo da história, a definição de infecção foi sendo modificada de acordo com o aperfeiçoamento dos métodos científicos. Em 2010, por exemplo, a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS/OMS) publicou o “Módulo de Princípios de Epidemiologia para o Controle de Enfermidades (MOPECE)” que trazia a seguinte definição: “Infecção é caracterizada pela entrada e multiplicação de um agente infeccioso no tecido humano ou de outro animal.” Atualmente, essa definição se encontra obsoleta, pois se entende que, também ocorre processo infeccioso em outros seres como bactérias, nesse caso quando parasitadas por vírus bacteriófagos (ROSSI, *et al.*, 2010), (OPAS/OMS, 2010).

Os primeiros registros de infecções foram datados após a Revolução Neolítica, por volta de 10.000 a.C. Doenças muito conhecidas hoje em dia, como a Hanseníase e a Esquistossomose, já afetavam as antigas civilizações, como comprovam os ovos de *Schistosoma*, agente causador da Esquistossomose, encontrados em múmias egípcias (TONELLI; DE ANDRADE 2018). Apesar dos relatos da existência dessas doenças, somente na Idade Média surgiram as primeiras hipóteses de que algo “sólido” era a causa das mesmas. O médico italiano Girolamo Fracastoro (1478-1553) descreveu em seu livro “De Contagione” que a transmissão ocorria através do contato de uma pessoa a outra, segundo a descrição de marinheiros durante as viagens de expedição (FONTANA, 2006).

Durante o século XVII, na Europa foram criadas as primeiras associações e revistas científicas. Com isso, as pessoas começaram a acessar mais informações relacionadas a doenças e seus causadores (FONTANA, 2006).

A Teoria Microbiana da Doença, aceita na atualidade, ganhou notoriedade em meados do séc. XIX e teve contribuição de diferentes estudiosos, como Louis Pasteur e Robert Koch (1843-1910) A teoria consiste basicamente em que os microrganismos são causadores de diversas doenças (GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010). Os agentes infecciosos, descobertos após a confecção do primeiro microscópio, em sua maioria, são microrganismos, como os protozoários e as bactérias.

Sem a visualização desses seres, existiam no passado algumas teorias de que algo inanimado era a causa de doenças nas pessoas (GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010).

Como já comentado, em 1546, Girolamo Fracastoro, defendeu a teoria de que doenças eram transmitidas através de pequenas partículas, denominadas de *seminaria contagionum* (sementes de contágio) e descreveu a transmissão de três formas, sendo elas: por contato direto, por contato indireto, como roupas e objetos, e por transmissão à distância sem contato direto, como na peste e na varíola (FONTANA, 2006). Até então, a corrente de pensamento presente na época era derivada da Teoria Miasmática, na qual se acreditava que o mal-estar das pessoas era derivado de um tipo de veneno transmitido pelo ar, os miasmas, que exalavam de pântanos, matéria orgânica em decomposição e até de outras pessoas infectadas (MARTINS *et al.*, 2015).

A microbiologia como a ciência que estuda os seres vivos microscópicos é relativamente recente, já que os primeiros registros desses organismos têm aproximadamente três séculos. Esses microrganismos estão presentes em praticamente todos os lugares, como na água, nos alimentos, no organismo humano e nas superfícies da nossa casa (CARVALHO, 2010), contudo, nem todos são patogênicos e muitos deles são utilizados para o benefício dos seus hospedeiros, provendo nutrientes ou mesmo protegendo-o contra outros microrganismos, como é o caso do fungo *Penicillium* citado anteriormente (CARVALHO, 2010). Os antimicrobianos atualmente possuem uma grande importância na profilaxia e no tratamento de infecções, o que minimiza muito o que ocorria dentro dos hospitais no passado.

Os hospitais eram separados por doenças para evitar a disseminação, enquanto os doentes eram alocados de acordo com o diagnóstico, como no hospital da febre tifoide e hospital da varíola. Porém, esses hospitais tinham péssimas condições de higiene, onde vários pacientes ocupavam o mesmo espaço, o que possibilita a disseminação de microrganismos de um paciente a outro, caracterizando as primeiras infecções hospitalares (FONTANA, 2006). De acordo como o Instituto Nacional de Infectologia (INI), o termo mais adequado para se referir a tais infecções é “Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde” (IRAS), já que podem ser contraídas em outros ambientes como clínicas de diálise e quimioterapia (INI, 2014). Até os dias de hoje, as doenças infecciosas são uma das principais preocupações da humanidade, causando a morte de milhares de pessoas em todo o mundo (MARTINS *et al.*, 2015)

1.2 ANTIMICROBIANOS

O biólogo Paul Ehrlich (1854-1915), conhecido como pai da quimioterapia, foi o pioneiro nos estudos das primeiras substâncias químicas capazes de inibir a proliferação de bactérias e com nível de toxicidade tolerável ao hospedeiro, e em 1910, sintetizou o primeiro antibiótico de origem sintética, a arsfenamina, comercializada como Salvarsan, que foi utilizado contra sífilis. Desse modo, deu-se início à utilização dos quimioterápicos, estudando as doses adequadas que deveriam ser utilizadas (LIMA; BENJAMIM; SANTOS, 2017).

A era dos antibióticos se inicia anos depois, em 1929 quando o pesquisador Alexander Fleming observou a formação de um bolor em uma placa que acidentalmente foi esquecida aberta. O pesquisador notou que o bolor era uma colônia de fungos e que as colônias de estafilococos presentes na placa contaminada estavam entrando em um processo de lise celular. Após os estudos, o pesquisador concluiu que se tratava do fungo *Penicillium notatum* e o mesmo produzia substâncias antibacterianas e dessa forma se deu a descoberta acidental da Penicilina (NOGUEIRA; MIGUEL, 2009). Essas substâncias só passaram a ser nomeadas de antibióticos pelo bioquímico Selman Waksman (1888-1973) em 1942, até então se chamava de “antibiose” (MORAES; ARAÚJO; BRAGA, 2016).

Os antibióticos pioneiros eram substâncias produzidas por diferentes espécies de microrganismos que impediam o desenvolvimento ou ocasionaram a morte de bactérias (BAPTISTA., 2013). A classificação desses medicamentos ocorre de acordo com o princípio ativo, onde os antibióticos são aqueles produzidos por microrganismos (fungos, bactérias etc.), já os quimioterápicos são produzidos a partir de substâncias sintetizadas em laboratório (NOGUEIRA; MIGUEL, 2009), o termo mais usado na atualidade que engloba essas denominações é antimicrobiano (FARIAS., 2007).

O antimicrobiano ideal possui capacidade de destruir ou inibir o crescimento das bactérias causadoras de infecção no nosso organismo sem nos prejudicar, mas dependendo da concentração, alvo de ação e quantidade, ele pode nos afetar ou induzir resistência bacteriana. Sua má utilização pode desencadear pressão ambiental, mutações ou seleção de cepas resistentes a esses antibióticos (GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010).

Os antimicrobianos são classificados de acordo com a sua origem (natural ou sintética), o mecanismo de ação (como aqueles que alteram a parede celular ou membrana plasmática e os que inibem a síntese proteica), o espectro de ação, (podendo ser de amplo ou reduzido dependendo da quantidade de microrganismo potencialmente atingidos) e tipo de atividade antibacteriana (bacteriostáticos ou bactericidas). Quando classificado de acordo com os microrganismos suscetíveis, temos os antifúngicos, antivirais, antiparasitários e antibacterianos (MELO; DUARTE; SOARES, 2012).

A inserção dos antibióticos no prognóstico de pacientes se tornou um marco na história. Essa prática, aliada a métodos de desinfecção e assepsia, poupou a morte de milhares de pessoas, auxiliando no tratamento de bebês prematuros. Sem o uso desses medicamentos, a realização de processos cirúrgicos e de transplantes seria inviável e a expectativa de vida da população seria reduzida (BRITO; CORDEIRO, 2012).

Mecanismos de ação

Antibióticos naturais e semissintéticos são os mais utilizados clinicamente e são classificados em β -lactâmicos, macrolídeos, peptídeos cíclicos, aminoglicosídeos, entre outros. Já os sintéticos são classificados em sulfonamidas, fluoroquinolonas e oxazolidinonas (GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010).

A ação do fármaco na célula bacteriana varia de acordo com o seu alvo bioquímico e mecanismo de ação, são eles: a inibição da síntese de parede celular, da membrana citoplasmática e da síntese proteica ribossomal e a alteração na síntese dos ácidos nucleicos e do metabolismo celular (BAPTISTA, 2013).

Quadro 1- Principais mecanismos de ação dos antibióticos

| Antibióticos | Alvo farmacológico | Mecanismo de ação |
|---|---|--|
| β -lactâmicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapeninas, monobactamas) | Enzima transpeptidase | Inibição da formação de ligação cruzada entre cadeias de peptidoglicano, impedindo a formação correta da parede celular. |
| β -lactâmicos (oxapeninas-ácido clavulânico), sulfoxapeninas) | Enzima beta-lactamase | Inibição da enzima de resistência bacteriana, que degrada os antibióticos β -lactâmicos. |
| Macrolídeos, lincosamidas, estreptograminas (dalfopristina e quinupristina), cloranfenicol, oxazolidinonas (linezolida) | Subunidade 50S ribossômica | Inibição da síntese proteica bacteriana. |
| Aminoglicosídeos, tetraciclina | Subunidade 30S ribossômica | Inibição da síntese proteica bacteriana. |
| Glicopeptídeos (vancomicina, teicoplanina) | Dipeptídeo terminal D-Ala-D-Ala do peptidoglicano | Complexação com as cadeias peptídicas não ligadas e bloqueio da transpeptidação, impedindo a formação correta da parede celular. |
| Peptídeos não ribossomais (Bacitracina, gramicidina C, polimixina B) | Membrana plasmática | Afetam permeabilidade da membrana por facilitarem o movimento descontrolado de íons através da membrana. |
| Lipodepsipeptídeos (daptomicina) | Membrana plasmática | Afeta permeabilidade da membrana e bloqueia a síntese de ácido lipoteicoico, componente da membrana externa de Gram positivas |
| Rifampicina | ARN polimerase dependente de ADN | Inibição da síntese de ADN |
| Fluoroquinolonas | Enzima ADN girase | Bloqueio da replicação e reparo do ADN |
| Sulfonamidas | Enzima di-hidropteroato sintetase | Bloqueio da formação de cofatores do ácido fólico, importantes para a síntese de ácidos nucleicos. |

Fonte: GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010.

Antibióticos que inibem a síntese da parede celular

Os β -lactâmicos são os mais utilizados na prática clínica e possuem o anel β -Lactâmico como principal mecanismo de ação, que é responsável pela inibição da parede celular, estrutura fundamental para a sobrevivência das bactérias (GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010). Essa classe de antibióticos possui uma baixa toxicidade direta, pois o alvo do fármaco é a parede celular, ausente em células animais e que apresenta função morfológica de proteção contra ações externas e a variação da pressão osmótica. Os β -Lactâmicos agem na principal molécula formadora da parede, o peptidoglicano, impedindo a síntese (BAPTISTA., 2013; AZEVEDO, 2014).

Antibióticos que inibem a síntese da membrana plasmática

As polimixinas C e são exemplos desses antibióticos e são produzidas por diferentes tipos de *Bacillus polymyxa*. Essas substâncias interagem com as moléculas de polissacarídeos presentes na membrana e atuam retirando o magnésio e cálcio, que tem como função manter a estabilidade da mesma. Como consequência dessa desestabilização, ocorre o aumento da permeabilidade, que resulta na lise celular (BAPTISTA, 2013).

Antibióticos que inibem a síntese proteica ribossomal

Os ribossomos são organelas bacterianas responsáveis pela síntese proteica e são formados por duas subunidades, 50s e 30s, diferente dos ribossomos de células eucariontes, que possuem subunidades 60s e 40s, o que permite a seletividade dos antibióticos, inibindo somente a síntese proteica bacteriana. Exemplo desses antibióticos são os aminoglicosídeos, tetraciclina, macrolídeos entre outros (NOGUEIRA *et al.*, 2016).

Antibióticos que alteram a síntese dos ácidos nucleicos

A alteração na síntese de aminoácidos se dá pela ação de antibióticos como as fluoroquinolonas e rifampicina, que atuam inibindo enzimas essenciais, como a ADN girase e a topoisomerase IV, o resultado dessa inibição enzimática compromete a replicação da molécula de ADN ocasionando a morte celular (NOGUEIRA *et al.*, 2016).

Quadro 2- Antibióticos que alteram a síntese dos ácidos nucleicos

| Antibióticos | Espectro de ação |
|---|--|
| Fluoroquinolonas (Ciprofloxacina, Norfloxacina e Ofloxacina) | <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella</i> sp., <i>Shigella</i> sp., <i>Enterobacter</i> sp., <i>Campylobacter</i> sp. e <i>Neisseria</i> sp. |
| Rifampicina | <i>Mycobacterium leprae</i> , <i>M. tuberculosis</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> e <i>Brucella</i> sp. |

Fonte: BAPTISTA, 2013.

Antibióticos que alteram o metabolismo celular

Diferentes tipos de bactérias possuem a necessidade de sintetizar folato por não conseguirem capturá-lo do meio externo já que são impermeáveis a essa molécula. Os antibióticos que alteram o metabolismo celular age retardando a síntese do folato, que pode ser inibido por sulfonamidas, fármacos que impedem a síntese de ácido di-hidrofólico que é um pré-folato desenvolvido a partir do ácido p-aminobenzoico, as sulfonamidas agem de forma similar ao ácido p-aminobenzoico, competindo com as enzimas presentes na célula bacteriana e atuam como um bacteriostático. O trimetoprim muitas vezes utilizado junto ao sulfametoxazol atua como inibidor da enzima responsável por catalisar a conversão do ácido di-hidrofólico em ácido tetra-hidrofólico (NOGUEIRA *et al.*, 2016).

Quadro 3- Antibióticos que alteram o metabolismo celular

| Antibióticos | Espectro de ação |
|------------------------------|---|
| Sulfonamidas (Sulfadiazina) | Cocos Gram positivos e cocos Gram negativos |
| Sulfametoxazol + Trimetoprim | <i>Pneumocystis jirovecii</i> e estreptococos β hemolíticos do grupo A |

Fonte: BAPTISTA, 2013.

Antimicrobianos no organismo humano

Nos dias atuais, o estudo da ação dos fármacos é realizado por uma área específica da farmácia, a Farmacocinética/Farmacodinâmica, que estuda o percurso do medicamento e o impacto no organismo humano. Essa análise é imprescindível, pois auxilia na prescrição correta, definindo a dosagem e o tempo de uso da medicação. A Farmacocinética estuda os processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção de uma droga no organismo humano e a farmacodinâmica estuda o mecanismo de ação e os efeitos esperados, no microrganismo, e adversos que podem ocorrer no hospedeiro (TAVARES, 2014).

Algumas características que o antimicrobiano ideal deve apresentar: ser seletivo, manter sua eficácia de maneira independente à forma de administração, possuir ação bactericida e não somente bacteriostática, a absorção, distribuição, metabolismo e excreção devem ser fáceis para manter os níveis bactericidas no sangue, não devem afetar as células de defesa e teciduais do hospedeiro e não devem produzir efeitos colaterais graves (FACO, 2006). Esses parâmetros auxiliam na prescrição do antimicrobiano correto, em conjunto à avaliação clínica e realização do Teste de Suscetibilidade a Antibióticos (TSA), que avalia a suscetibilidade dos microrganismos contra diferentes antibióticos e o resultado deste teste deve influenciar na escolha do medicamento adequado (SEJAS *et al.*, 2003).

Capítulo 2- Uso indiscriminado de antimicrobianos

O desenvolvimento de bactérias multirresistentes é uma das consequências do uso indevido de antimicrobianos, a OMS caracteriza tal resistência como uma das principais preocupações para o século XXI (OMS, 2019). A problemática da resistência, porém já era apontada e discutida por diferentes estudiosos do séc XX, como Scheckler e Benne, que em 1972 observaram que 62% das prescrições eram realizadas para pacientes que não possuíam infecção (MOTA *et al.*, 2010).

O uso indiscriminado de antibióticos é consequência de diferentes fatores, como a dúvida entre o diagnóstico viral e bacteriano resultando na prescrição errônea, assim como a utilização do fármaco em dosagem equivocada e tempo diferente do prescrito, a ampla distribuição de antimicrobianos nas diversas farmácias existentes, dificultando a fiscalização sobre a venda desses medicamentos com a devida prescrição, a ausência de programas de conscientização para a

população que, muitas das vezes, realiza a automedicação e para os trabalhadores da área da saúde, sobre a importância do uso racional dos antimicrobianos e as consequências do seu uso de maneira equivocada (MOTA *et al.*, 2010).

A automedicação é um importante exemplo do uso indevido de medicamentos e diz respeito à prática de consumir fármacos sem a devida prescrição de um médico, buscando a cura para uma doença não identificada ou a minimização dos sintomas apresentados. Esse consumo sem indicação se tornou um hábito entre as famílias brasileiras e tem como principal motivação os problemas ao acessar os serviços de saúde, como a demora no atendimento, a dificuldade de comunicação entre o paciente e o médico, que muitas vezes receita um antibiótico “padrão” e esse será reutilizado na próxima vez que esse indivíduo tiver uma “virose” ou sintomas semelhantes (SALDANHA; DE SOUZA; RIBEIRO, 2018).

Atualmente, os antibióticos se tornaram uma das classes de antimicrobianos mais prescritos e o seu uso cresceu de maneira exponencial ao longo dos anos pelos motivos supracitados. Nos dias atuais, estima-se que o Brasil ocupe a quarta colocação entre os países que mais consomem fármacos no mundo e que desse total, cerca de 40% deles são antibióticos (SALDANHA; DE SOUZA; RIBEIRO, 2018).

A antibioterapia deve ser feita de forma segura, adequada e racional, realizando previamente, sempre que possível, um TSA/antibiograma e, de acordo com o resultado, levar em consideração o espectro de ação do antibiótico utilizado, assim como o tempo de tratamento e a posologia adequada (MOTA *et al.*, 2010).

Existem diversas consequências derivadas do consumo indevido e da automedicação, os pacientes podem sofrer intoxicação, quando são utilizadas doses inadequadas, desenvolver alergias e outros efeitos adversos, já que na automedicação e em uma prescrição sem realização de um TSA, não se sabe qual o microrganismo responsável pela infecção e como o antibiótico pode atuar no mesmo. Uma das consequências mais preocupantes desse uso é a exposição constante de bactérias a esses compostos, resultando no desenvolvimento de bactérias multirresistentes aos medicamentos existentes (LIMA; BENJAMIM; SANTOS, 2017).

2.1 Resistência Bacteriana

Com o passar dos anos, apesar das melhorias implementadas, as infecções dentro e fora do ambiente hospitalar continuaram como uma das principais preocupações dos profissionais de saúde, podendo se manifestar durante ou após a hospitalização do paciente (SANTOS, 2004). Além disso, a resistência bacteriana aos antimicrobianos, que não é nova, mas vem aumentando a cada dia, também ganhou o seu destaque na atualidade. Esse transtorno é sobretudo alarmante no ambiente hospitalar, principalmente em Unidades de Tratamento Intensivo (UTIs), onde bactérias multirresistentes estão se tornando cada vez mais comuns. Medidas de controle e prevenção são necessárias e englobam o uso correto dos antibióticos e educação dos profissionais da saúde para evitar a disseminação de tais bactérias (ANDRADE; LEOPOLDO; HAAS, 2006).

Essa resistência se desenvolve não só como uma consequência natural da habilidade da colônia bacteriana em se adaptar, mas o uso indiscriminado de antibióticos aumenta a pressão seletiva e, também, a oportunidade de as bactérias serem expostas aos mesmos. Facilitando também a aquisição de mecanismos de resistência (SANTOS, 2004).

2.1.1 Mecanismos de resistência bacteriana

A resistência bacteriana pode ser natural ou adquirida. A resistência natural, ou intrínseca, é uma herança genética e corresponde a características associadas muitas vezes à espécie bacteriana, decorrente da ausência de estruturas de ligação dos antimicrobianos ou a impermeabilidade, por parte de estruturas periféricas das bactérias (BAPTISTA, 2013).

A resistência adquirida ocorre quando uma população bacteriana desenvolve resistência a um ou mais antimicrobianos que originalmente eram sensíveis. A resistência adquirida é a consequência de modificações na estrutura ou no metabolismo da célula bacteriana, tais alterações podem ser resultado de condições genéticas que modificam o cromossomo bacteriano ou de elementos que afetam os plasmídeos (TEIXEIRA; FIGUEIREDO; FRANÇA, 2019). Os plasmídeos são moléculas de ADN extracromossomal e existem de forma autônoma, podem se multiplicar no citoplasma da célula sem depender do cromossomo bacteriano e possui genes que adicionam mais características a célula bacteriana, uma delas podendo ser a resistência a alguns antimicrobianos (TAVARES, 2014).

A classificação dos plasmídeos se dá em grupos de acordo com a função que exercem, como os plasmídeos metabólicos, que concedem novas propriedades metabólicas como a digestão de substâncias incomuns; plasmídeos de virulência, que aumentam a capacidade da bactéria de causar doença; plasmídeos conjugativos, que permitem a ligação entre bactérias para a transferência de material genético e os plasmídeos R ou de resistência, que expressam genes que resultam na resistência a determinados antimicrobianos (TAVARES, 2014).

A transferência genética pode ser dividida em vertical, através da reprodução assexuada e em resistência adquirida por transferência horizontal de genes, originada através de uma alteração a nível genético da célula, de natureza cromossômica por quatro principais processos: transdução, transformação, transposição e conjugação (MORAES; ARAÚJO; BRAGA, 2016).

A transferência horizontal de genes por transformação é um mecanismo de captação em que a célula bacteriana recebe fragmentos de ADN de uma outra célula bacteriana. A bactéria receptora incorpora ao seu ADN, os fragmentos de material genético adquiridos. Essa transferência ocorre entre bactérias da mesma espécie e, em condições naturais, a transformação acontece quando uma bactéria sofre lise celular e o seu material genético fica disperso no meio e é adquirido pela bactéria receptora (TEIXEIRA; FIGUEIREDO; FRANÇA, 2019).

A transferência horizontal de genes por transdução ocorre de uma bactéria para outra através de um vírus bacteriófago, que possui uma parte do ADN de uma outra bactéria destruída em outro momento, protegendo as características pré-existentes, permitindo que os genes de resistência sejam transmitidos quando uma nova célula bacteriana for infectada. A transdução ocorre somente entre bactérias da mesma espécie (TEIXEIRA; FIGUEIREDO; FRANÇA, 2019).

A transferência horizontal de genes por conjugação pode ocorrer entre bactérias da mesma ou diferentes espécies, através do contato das fímbrias ou diretamente de uma célula para outra, quando a célula doadora secreta substâncias que provocam a adesão e a agregação da bactéria doadora às bactérias receptoras, resultando na transferência dos plasmídeos conjugativos. A célula doadora não é prejudicada, pois ocorre a replicação do ADN plasmidial que foi transferido através da fímbria (TAVARES, 2014).

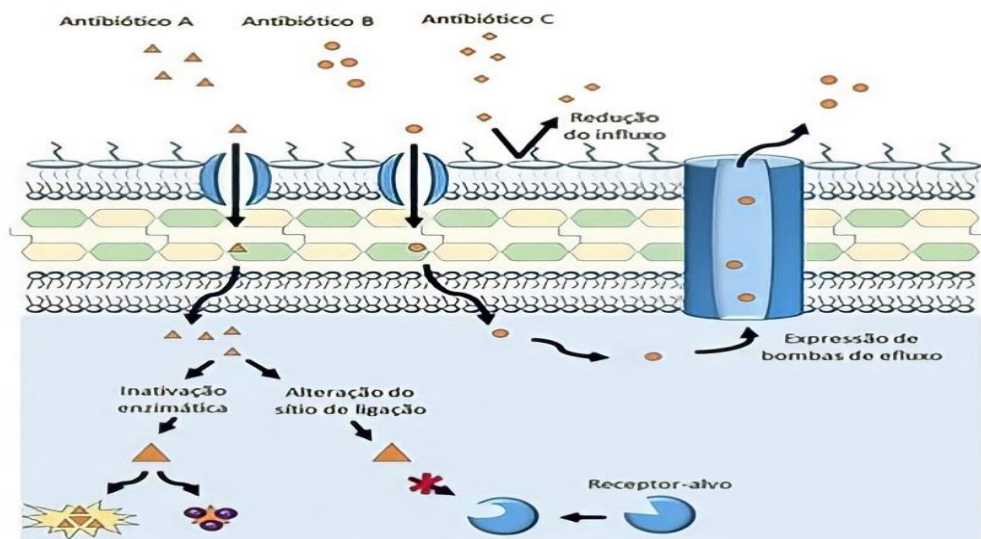
A transferência horizontal de genes por transposição ocorre de um plasmídeo para um

cromossomo, bacteriófago ou outro plasmídeo através de transposons. Por serem pequenos fragmentos, estes transportam poucos genes e, como consequência, resultam em resistência simples ou resistência para até três antimicrobianos (TAVARES, 2014).

Mecanismos de resistência adquirida

As bactérias que não respondem adequadamente a um certo antimicrobiano, podem apresentar um ou mais dos principais mecanismos de resistência, são eles: alteração do sítio ativo, bomba de efluxo, alteração enzimática e a alteração da permeabilidade membrana celular (BAPTISTA, 2013).

Figura 2- Representação dos mecanismos de resistência bacteriano



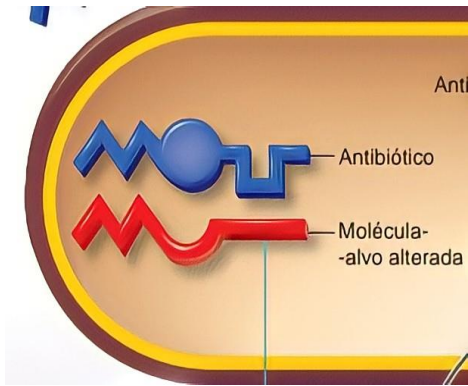
Fonte: NOGUEIRA et al., 2016

2.1.2 Alteração do sítio de ação

Esse mecanismo de resistência tem como padrão a redução ou inexistência de afinidade do antibiótico ao sítio de ligação. A alteração do sítio pode ser resultante de uma interferência na síntese de proteínas, da modificação na estrutura do peptidoglicano, ocasionada pela inibição de enzimas que constroem a molécula, ou uma alteração na síntese de material genético (BAPTISTA, 2013). Sendo assim, sucede uma alteração do alvo original, ou seja, o local de ligação entre o antibiótico e a bactéria, e dessa forma impossibilita a ligação e ação do antimicrobiano

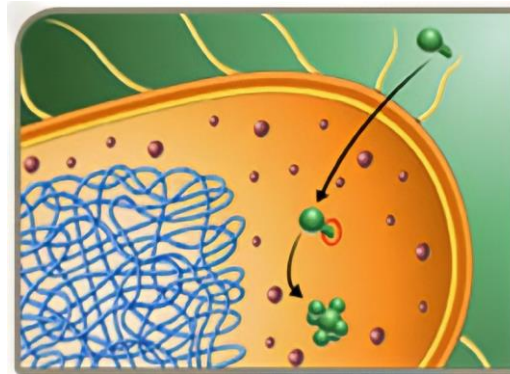
(CASTANHEIRA, 2013).

Figura 3- Ilustração de um antibiótico que não se liga ao alvo



Fonte: TORTORA; FUNKE; CASE, 2012.

Figura 4- Representação em que antibiótico não atinge o sítio

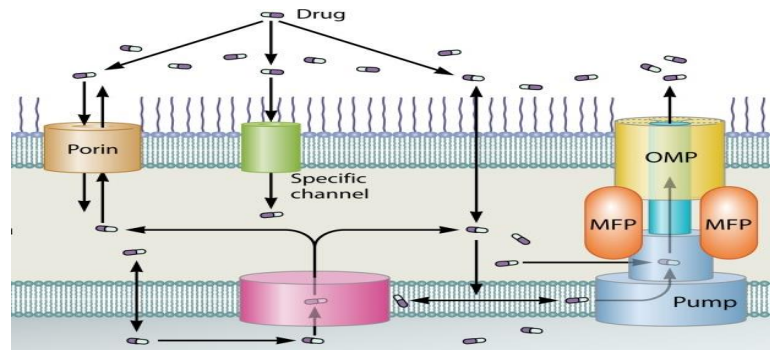


Fonte: ANVISA, 2007.

2.1.3 Bomba de efluxo

As bombas de efluxo ou bombas de resistência a múltiplos fármacos são proteínas presentes na membrana celular e que, através de um processo ativo, promovem o efluxo do medicamento do interior da célula para o meio extracelular. Como consequência, ocorre uma diminuição da concentração do antibiótico no interior da célula bacteriana (CASTANHEIRA, 2013). Esse mecanismo pode afetar todas as classes de antibióticos, porém apresenta maior eficiência em antimicrobianos que inibem a síntese proteica e de ADN, com os macrolídeos, as tetraciclina e fluoroquinolonas (BAPTISTA, 2013).

Figura 5- Sistema de bombas de efluxo bacteriana

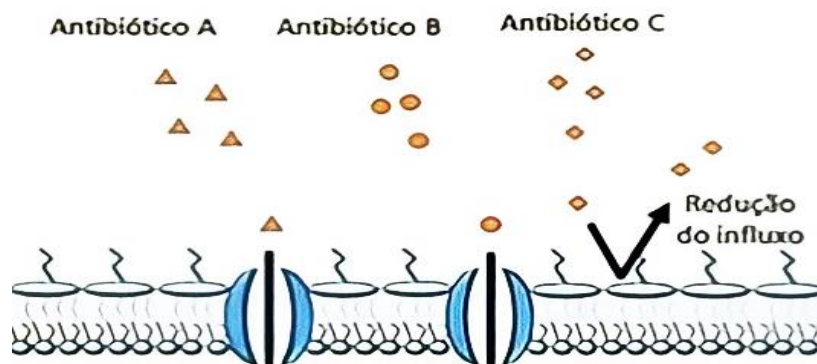


Fonte: LI; PLÉSIAT; NIKAIDO, 2015.

2.1.4 Alteração da permeabilidade da membrana celular

Esse mecanismo de resistência está relacionado com bactérias Gram negativas por apresentarem membrana externa. Em tais bactérias em condições normais, o antibiótico entra na célula através das porinas presentes na membrana externa, que são um canal específico de entrada de substâncias, para o meio intracelular e alterações que ocorrem nessas proteínas, diminuindo a permeabilidade do antibiótico e inibindo sua ação. Nesse mecanismo, a limitação da permeabilidade do medicamento pode ser originária de mudanças na quantidade, na estrutura, ou do tamanho das porinas (CASTANHEIRA, 2013).

Figura 6- Inibição da entrada do antibiótico devida à alteração da membrana bacteriana

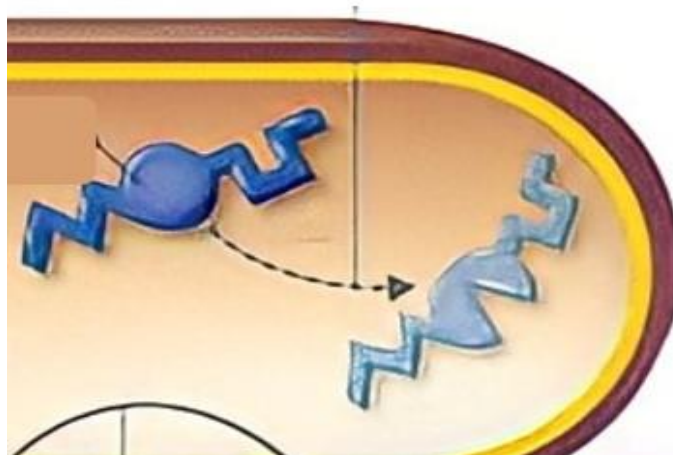


Fonte: NOGUEIRA et al., 2016

2.1.5 Alteração enzimática

A alteração enzimática foi um dos primeiros mecanismos de resistência descritos na literatura e está presente em diversas bactérias. Consiste na produção de enzimas capazes de inutilizar e/ou degradar um antimicrobiano (NOGUEIRA *et al.*, 2016). As principais estratégias de inativação são: hidrólise, transferência de grupos e o processo de oxidação ou redução (redox). Uma das principais classes de enzimas inibidoras são as β -lactamases, que fragmentam o anel β -lactâmico, inativando o fármaco (BAPTISTA, 2013).

Figura 7- Ilustração de antibiótico sendo inativado por enzimas



Fonte: TORTORA; FUNKE; CASE, 2012.

5 DISCUSSÃO

Formas de combater a resistência bacteriana

A resistência bacteriana não é um problema individual, mas coletivo e de preocupação da saúde pública mundial, portanto deve ser observado, discutido e combatido de forma coletiva (MORAES; ARAÚJO; BRAGA, 2016). Existe a necessidade de definir e divulgar o impacto universal causado pela resistência aos antimicrobianos, levantando o número de mortes e os custos

que trazem ao sistema de saúde (WANNMACHER, 2004).

Os custos da resistência microbiana ultrapassam a esfera monetária, onde o paciente tem como custo a doença sem cura e progredindo, podendo chegar a óbito, o prescritor será lesado, já que as terapias convencionais não serão suficientes, podendo resultar na perda de pacientes e o dano para a sociedade em geral, que se dá pela presença de microrganismo resistentes e uma escassez de medicamentos eficientes (WANNMACHER, 2004).

Existem estratégias para minimizar a resistência, voltadas para educação dos profissionais de saúde, implementação de isolamento para pacientes colonizados/infectados em unidades com estrutura adequada, uso de Equipamento de Proteção Individual (EPI), higienização das mãos, desinfecção de superfícies ou mesmo restrição/controlado do uso de antimicrobianos (OLIVEIRA *et al.*, 2013).

No âmbito da saúde, alguns trabalhadores não se atentam ao problema da resistência e, como se trata de uma questão de extrema importância e que põe em risco a saúde pública, uma das estratégias é oferecer educação continuada aos profissionais de saúde, em parceria com órgãos regulamentadores e fiscalizadores (MORAES; ARAÚJO; BRAGA, 2016).

A educação dos profissionais de saúde está associada ao planejamento, implementação e avaliação de técnicas de controle de infecção. Outras medidas ligadas ao controle e restrição dos antimicrobianos sugerem a sua otimização quanto à escolha, duração do tratamento, melhorias na prática de prescrição e estabelecimento de sistemas de monitoramento específicos para cada instituição hospitalar (OLIVEIRA *et al.*, 2013).

Outro método para a diminuição do consumo de antibióticos é a realização de exames laboratoriais para identificar se a suspeita clínica procede e, caso seja positivo, um antibiograma é necessário para identificar qual antibiótico ideal para o tratamento, diminuindo falhas de diagnóstico. Logo, evita o contato desnecessário de microrganismos com os medicamentos (OLIVEIRA *et al.*, 2014).

Assim como os profissionais da saúde, a população no geral também deve ser conscientizada sobre a relevância de utilizar medicamentos somente sobre prescrição de um profissional capacitado, enfatizando os perigos da automedicação e sobre a importância de seguir

as recomendações do prescritor, que por sua vez deve utilizar de linguagem clara para que todas as informações sobre como realizar uma administração adequada e segura sejam compreendidas. Enfatizar que ações simples, como lavar as mãos com frequência e higienizar os alimentos, evita infecções e dispensa a utilização de antimicrobianos (MORAES; ARAÚJO; BRAGA, 2016). Segundo a OMS, para que o uso de medicamentos seja realizado de forma racional, é preciso estabelecer se existe a necessidade do uso do medicamento e, em caso positivo, a prescrição deve ser feita de forma adequada, além disso os medicamentos prescritos devem ser de fácil aquisição, possuir preços acessíveis, sempre respondendo aos critérios de qualidade exigidos (GOOL; FARIA, 2013).

A ANVISA aprovou, em 2011, uma norma para regulamentar a venda de antibióticos no Brasil, visando diminuir o consumo em que os medicamentos só podem ser vendidos mediante apresentação da receita médica e com validade de 10 dias (OLIVEIRA *et al.*, 2014). A regulamentação das vendas é uma importante estratégia de combate a resistência, mas na prática, a fiscalização existente não abrange a grande quantidade de farmácias do país e existe a necessidade de aumentar a fiscalização para averiguar se as normas estão sendo cumpridas (MARTINS *et al.*, 2015).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As bactérias surgiram acerca de milhões de anos, adaptando-se aos vários ambientes terrestres, até mesmo às condições mais extremas, e evoluíram para ocupar habitats dos mais diversos, foram descritas e estudadas no século XVII. Todavia, somente no século XIX, o cientista Louis Pasteur afirmou que as bactérias poderiam causar infecções patogênicas (AYALA *et al.*, 2018).

Em resposta ao grande número de infecções, utiliza-se na atualidade, os antimicrobianos, substâncias químicas com a função de eliminar ou inibir o crescimento de microrganismos (AYALA *et al.*, 2018).

As bactérias são capazes de burlar de diversas maneiras a ação dos antimicrobianos comerciais, seja por mecanismos intrínsecos, através de informações adquiridas ou seleção natural. A exposição constante desses microrganismos aos antimicrobianos é o principal fator do desenvolvimento de resistência e o consumo desses medicamentos vem aumentando ao longo dos anos (LIMA; BENJAMIM; SANTOS, 2017).

Atualmente, o grande aumento na proliferação e disseminação de bactérias que apresentam resistência aos antimicrobianos, inclusive a múltiplas drogas (BRMD), é notório, e se não for reduzido, poderá nos levar a uma condição semelhante à da era pré-antibiótico, onde não havia qualquer opção de tratamento (LOUREIRO *et al.*, 2016). A resistência bacteriana é um grande problema mundial de saúde e apesar do grande avanço tecnológico e do grande número de antimicrobianos atualmente conhecidos, a única solução será a conscientização de todos e a utilização racional dessas drogas (LOUREIRO *et al.*, 2016).

Referências Bibliográficas

ANDRADE, Denise de; LEOPOLDO, Vanessa Cristina; HAAS, Vanderlei José. Ocorrência de bactérias multiresistentes em um centro de Terapia Intensiva do Hospital brasileiro de emergências. **Revista brasileira de Terapia intensiva**, v. 18, n. 1, p. 27-33, 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2006000100006>. Acesso em: 05 nov. 2020.

ANVISA. **Resistência Microbiana- Mecanismos e impacto clínico**. Módulo 3, 2007. Disponível em: <https://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controlere/rede_rm/cursos/rm_controlere/opas_web/modulo3/mec_sitio.htm>. Acesso em: 21 mar. 2021.

ANVISA. **Antimicrobianos- Bases teóricas e uso clínico**, 2007. Disponível em: <https://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controlere/rede_rm/cursos/rm_controlere/opas_web/modulo1/conceitos.htm>. Acesso em: 23 nov. de 2020.

AYALA, Guillermo Urquizo; CHUQUIMIA, Jackeline Arce; MAMANI, Gladys Alanoca. Resistencia Bacteriana por beta lactamasas de espectro extendido: un problema creciente. **Revista Médica La Paz**, v. 24, n. 2, p. 77-83, 2018. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-987871>>. Acesso em: 14 set. 2019.

AZEVEDO, Sílvia Marisa Moreira. **Farmacologia dos Antibióticos Beta-lactâmicos**. Dissertação de mestrado- Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2014. Disponível em: <<https://bdigital.ufp.pt/handle/10284/4412>>. Acesso em: 22 mar. 2021.

BAPTISTA, Maria Galvão de Figueiredo Mendes. **Mecanismos de resistência aos antibióticos**. Dissertação de Mestrado de - Universidade Lusófona Mestrado de Humanidades e Tecnologias, Lisboa-Portugal, 2013. Disponível em: <<https://recil.grupolusofona.pt/handle/10437/3264>>. Acesso em: 19 mar. 2021.

BRITO, Monique Araujo de; CORDEIRO, Benedito Carlos. Necessidade de novos antibióticos. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. Rio de Janeiro, v. 48, n. 4, pág. 247-249, 2012. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442012000400002&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 01 mar. 2021.

CASTANHEIRA, Bruno Alexandre Martins Guerreiro. **Mecanismos de resistência a antibióticos**. 2013. 42. Dissertação de - Universidade Lusófona Mestrado de Humanidades e Tecnologias, Lisboa-Portugal, 2013. Disponível em: <<https://recil.grupolusofona.pt/handle/10437/4632>>. Acesso 06 mar. 2021

CARVALHO, Irineide Teixeira de. **Microbiologia Básica**. Recife: EDUFRPE, P. 17-20, 2010. Disponível em: <http://pronatec.ifpr.edu.br/wp-content/uploads/2013/06/Microbiologia_Basica.pdf>. Acesso em: 25 jan. 2021

FACO, Eduardo Francisco de Souza. **Terapêutica medicamentosa em odontologia: antibióticos**. 2006. Dissertação de Mestrado - Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2006. Disponível em: <<https://repositorio.unesp.br/handle/11449/88950>>. Acesso em: 21 mar. 2021.

FARIAS, Tânia de Sousa. **Utilização de antimicrobianos em pacientes hospitalizados**. 2007. Dissertação de Mestrado- Universidade Estadual da Paraíba. Disponível em: <<http://tede.bc.uepb.edu.br/jspui/handle/tede/2107>>. Acesso em: 27 jan. 2021.

FONTANA, Rosane Teresinha. As infecções hospitalares e a evolução histórica das infecções. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v.59, n.5: p.703-706, 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71672006000500021>. Acesso em: 22 mar. 2021.

GUIMARÃES, Denise Oliveira; MOMESSO, Luciano da Silva; PUPO, Mônica Tallarico. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Química Nova**, v. 33, n. 3, p. 667-679, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-40422010000300035&script=sci_abstract&tlng=es>. Acesso em: 20 out. 2019.

GOLL, Aline de Souza; FARIA, Maria Gaciela Iecher. Resistência Bacteriana como consequência do uso inadequado de antibióticos. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v. 5, p. 69-72, 2013. Disponível em: <<https://www.mastereditora.com.br/bjscr5-1>>. Acesso em: 22 mar. 2021.

INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA (INI). **Comissões de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH)**, 2014. Disponível em: <<https://www.ini.fiocruz.br/ccih>>. Acesso em: 25 jan. 2021.

LI, Xian-Zhi; PLÉSIAT, Patrick; NIKAIDO, Hiroshi. O desafio da resistência a antibióticos mediada por efluxo em bactérias Gram-negativas. **Clin Microbiol Rev**. v.28, n.2, p. 337-418, 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25788514/>>. Acesso em: 05 fev. 2021.

LIMA, Camila Correa; BENJAMIM, Sandra Cristina Calixto; SANTOS, Rosana Francisco Siqueira dos. Mecanismo de resistência bacteriana frente aos fármacos: uma revisão. **CuidArte, Enferm**, v.11, n.1, p.105-113, 2017. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/bde-31632>>. Acesso em: 02 mar. 2021.

LOUREIRO, Rui João et al. O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução. **Revista Portuguesa de Saúde Pública**, v. 34, n. 1, p. 77-84, 2016. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S087090251500067X>>. Acesso em: 10 out. 2019.

MARTINS, Graziella da Silva et al. Uso indiscriminado de antibióticos pela população de São José do calçado (es) e o perigo das superbactérias. **Acta Biomédica Brasiliensia**, v. 6, n. 2, p. 84-96, 2015. Disponível em: <<https://www.actabiomedica.com.br/index.php/acta/article/view/47/0>>. Acesso em: 19 mar. 2021.

MELO, Viviane Vieira; DUARTE, Izabel de Paula; SOARES, Amanda Queiroz. Guia de antimicrobianos. **Guia-Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás**. Goiânia, 2012. Disponível em: <<https://www.saudedireta.com.br/protocolos.php?busca=Guia+de+Antimicrobianos&x=0&y=0>>. Acesso em: 10 mar. 2021.

MONTEIRO, Carla et al. Utilização de Antibióticos numa amostra da população de Lisboa. **Revista Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde**, n. 1, 2010. Disponível em: <<https://revistas.ulusofona.pt/index.php/revistasauade/article/view/1232>>. Acesso em: 15 ago. 2019.

MORAES, Amanda Ludogério; ARAÚJO, Nayara Gabriele Picanço; BRAGA, Tatiana de Lima. Automedicação: revisando a literatura sobre a resistência bacteriana aos antibióticos. **Revista Eletrônica Estácio Saúde**, v.5, n.1, p.122-132, 2016. Disponível em: <<http://periodicos.estacio.br/index.php/saudesantacatarina/article/view/2234>>. Acesso em: 19 mar. 2021.

MOTA, Letícia et al. Uso racional de antimicrobianos. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 43, n. 2, p. 164-172, 2010. Disponível em: <<https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/175>>. Acesso em: 08 fev. 2021.

NOGUEIRA, Joseli Maria da Rocha; MIGUEL, Lucieny de Faria Souza. Bacteriologia. In: MOLINARO, Etelcia Moraes (Org). **Conceitos e métodos para a formação de profissionais em laboratórios de saúde**. Rio de Janeiro: Editora EPSJV/FIOCRUZ, v.4, p. 222-397, 2009. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/8661>>. Acesso em: 13 nov. 2020.

NOGUEIRA, Hadison Santos et al. Antibacterianos: principais classes, mecanismos de ação e resistência. **Unimontes Científica**, v. 18, n. 2, p. 96-108, 2016. Disponível em: <<http://www.ruc.unimontes.br/index.php/unicientifica/article/view/523>>. Acesso em: 17 nov. 2020.

OMS, ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, **Relatório da OMS sobre vigilância do consumo de antibióticos**, 2018. Disponível em: <https://www.who.int/medicines/areas/rational_use/oms-amr-amc-report-2016-2018/en/>. Acesso em: 08 mar. 2021.

OMS, ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Sem tempo para esperar: protegendo o futuro de infecções resistentes a medicamentos**, 2019. Disponível em: <https://www.who.int/docs/default-source/documents/no-time-to-wait-securing-the-future-from-drug-resistant-infections-en.pdf?sfvrsn=5b424d7_6>. Acesso em: 12 set. 2019.

OLIVEIRA, Adriana Cristina et al. Desafios e perspectivas para a contenção da resistência bacteriana na óptica dos profissionais de saúde. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, v. 15, n. 3, p. 745-52, 2013. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-717960>>. Acesso em: 13 fev. 2021.

OLIVEIRA, Anna Laiza Davila et al. MECANISMOS DE RESISTÊNCIA BACTERIANA A ANTIBIÓTICOS NA INFECÇÃO URINÁRIA. **Revista Uningá Review**, v. 20, n. 3, dez. 2014. Disponível em: <<http://revista.uninga.br/index.php/uningareviews/article/view/1598>>. Acesso em: 19 mar. 2021.

OPAS, ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Módulo de princípios de epidemiologia para o controle de enfermidades. Módulo 2: saúde e doença na população**, v.7, 2010.

<https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=1125:modulos-de-principios-de-epidemiologia-para-controle-de-enfermidades&Itemid=842>. Acesso em: 17 jan. 2020.

ROSSI, Livia Pícolo Ramos; ALMEIDA, Rogeria Comastri de Castro. Bacteriófagos para controle de bactérias patogênicas em alimentos. **Revista do Instituto Adolfo Lutz (Impresso)**, v. 69, n. 2, p. 151-156, 2010. Disponível em <http://periodicos.ses.sp.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0073-98552010000200001&lng=pt&nrm=iso&tlng=en>. Acesso em: 27 jan. 2021.

SALDANHA, Danielle Maria dos Santos; DE SOUZA, Marly Barbosa Maia; RIBEIRO, Joyce Fonteles. O uso indiscriminado dos antibióticos: uma abordagem narrativa da literatura. **Revista Interfaces da Saúde**, v.5, n.1, p.13-37, 2018. Disponível em: <<https://www.fvj.br/revista/interfaces-saude/edicoes/2018-1/>>. Acesso em: 10 fev. 2021.

SALSA, José. **Morfologia das bactérias**, 2003. Disponível em: <https://www.cientic.com/tema_monera_img5.html>. Acesso em: 12 abr. 2021.

SANTOS, Neusa de Queiros. A resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar. **Texto & Contexto Enfermagem**, v.13, p.64-70, 2004. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0104-07072004000500007&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em: 15 ago. 2019.

SEABRA, Flávio Roberto Guerra; SEABRA, Bárbara Gomes de Melo; SEABRA, Eduardo Gomes. Antibioticoterapia profilática em cirurgias periodontais. **Odontol. clínico-científica**, v.3, n.1, p. 11-16, 2004. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-413515>>. Acesso em: 20 out. 2019.

SEJAS, Lilian M. et al. Avaliação da qualidade dos discos com antimicrobianos para testes de disco-difusão disponíveis comercialmente no Brasil. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, v. 39, n. 1, p. 27-35, 2003. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442003000100006&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 15 abr. 2021.

TAVARES, Walter. **Antibióticos e quimioterápicos para o clínico**. 3^a ed. São Paulo: Atheneu. P.7-48, 2014. Disponível em: <<https://cardiologiamedicinaumsa.files.wordpress.com/2017/07/antibioticos-y-quimioterapicos-para-el-clinico.pdf>>. Acesso em 22 mar. 2021.

TEIXEIRA, Alysson Ribeiro; FIGUEIREDO, Ana Flávia Costa; FRANÇA, Rafaela Ferreira. Resistência Bacteriana relacionada ao uso indiscriminado de antibióticos. **Saúde em Foco**, n. 11, p. 863-875, 2019. Disponível em: <<https://portal.unisepe.com.br/unifia/saude-em-foco/ano-2019/>>. Acesso em: 02 mar. 2021.

TONELLI, Edward; DE ANDRADE, Gláucia Manzan Queiroz. História da Infectologia Pediátrica em Minas Gerais. Belo Horizonte: Centro de Comunicação da Faculdade de Medicina da UFMG; Imprensa Universitária da UFMG, 2019. Disponível em: <<https://www.sbp.com.br/academia-brasileira-de-pediatria/historia-mg/>>. Acesso em: 18 nov. 2020.

TORTORA, Gerard Jerry; FUNKE, Berdell; CASE, Christine. **Microbiologia**. Tradução de Aristóboles Mendes da Silva, et al. 10ª ed. Porto Alegre: Artmed, p.575, 2012. Disponível em: <https://www.academia.edu/42759927/Microbiologia_10a_Edicao_TORTORA_COMPLET>. Acesso em 22 mar. 2021.

TRAVASSOS, Ingrid; MIRANDA, Kelly. Resistência Bacteriana como consequência do uso inadequado de antibióticos. **Infarma-Ciências Farmacêuticas**, v. 22, n. 5/6, p. 54-59, 2010, Disponível em: <http://www.revistas.cff.org.br/infarma/article/view/98>. Acesso em 02 mar. 2021.

WANNMACHER, Lenita. Uso indiscriminado de antibióticos e resistência microbiana: uma guerra perdida. **Uso racional de medicamentos: temas selecionados**, v. 1, n. 4, p. 1- 6, 2004. Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_docman&view=download&aliases=468-uso-indiscriminado-antibioticos-e-resistencia-microbiana-v-1-n-4-2004-8&category_slug=uso-racional-medicamentos-685&Itemid=965>. Acesso em: 14 nov. 2019.