



Universidade Federal
de Campina Grande

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

**RESISTÊNCIA MICROBIANA E ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS: UMA REVISÃO
DA LITERATURA**

Thiago Jorge de Melo Freire

Cuité, 2014

THIAGO JORGE DE MELO FREIRE

RESISTÊNCIA MICROBIANA E ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS: UMA REVISÃO
DA LITERATURA

Aprovado em 18 de Dezembro de 2014

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Coordenação do Curso de Bacharelado em Farmácia do
Centro de Educação e Saúde da Universidade Federal de
Campina Grande – Campus Cuité, como requisito
obrigatório da disciplina TCC.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Júlia Beatriz Pereira de
Souza.

CUITÉ – PB

2014

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE
Responsabilidade Msc. Jesiel Ferreira Gomes – CRB 15 – 256

F866r Freire, Thiago Jorge de Melo.

Resistência microbiana e alternativas terapêuticas: uma revisão da literatura. / Thiago Jorge de Melo Freire. – Cuité: CES, 2015.

47 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2015.

Orientadora: Dra. Julia Beatriz Pereira de Souza.

1. Resistência microbiana. 2. Antimicrobianos. 3. Automedicação. 4. Novos fármacos. I. Título.

CDU

576.8:61

THIAGO JORGE DE MELO FREIRE

RESISTÊNCIA MICROBIANA E ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS: UMA REVISÃO
DA LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Bacharelado em Farmácia do Centro de Educação e Saúde da Universidade Federal de Campina Grande – Campus Cuité, como requisito à obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Prof.^a Dr.^a Júlia Beatriz Pereira de Souza - UFCG

Prof.^a Dr.^a Igara Oliveira Lima - UFCG

Prof. Dr. Fernando de Sousa Oliveira - UFCG

CUITÉ - PB

2014

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente e principalmente a Deus por me fazer chegar até aqui e me orientar o caminho correto quando eu mais precisei.

Agradeço a minha professora orientadora Prof.^a Dr.^a Júlia Beatriz Pereira de Souza por ter aceitado ser minha excepcional guia neste trabalho.

“Os antibióticos são medicamentos milagrosos que têm salvado milhões de vidas. Mas a resistência bacteriana é um tema delicado de saúde pública que está diminuindo a efetividade dos antibióticos e pode afetar a saúde de cada um de nós”.

Betsy Bauman

RESUMO

O uso de antimicrobianos se tornou cada vez mais necessário durante o decorrer dos anos, principalmente pelo fato de que doenças infecciosas vêm constantemente assolando o mundo. No entanto, associado a esta necessidade, vem surgindo um problema de preocupação mundial: a resistência microbiana. Esse fenômeno ocorre quando microrganismos são capazes de multiplicar-se na presença de concentrações de antimicrobianos em suas doses terapêuticas. O presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão sobre resistências microbiana e as novas alternativas terapêuticas para supera-las. Foi realizado um levantamento bibliográfico em bases de dados acadêmico-científicos nacionais e internacionais utilizando-se os seguintes termos de pesquisa (descritores) foram utilizados em várias combinações: 1) resistência microbiana; 2) antimicrobiano; 3) cepas resistentes; 4) novos fármacos antimicrobianos; 5) alternativas terapêuticas. De acordo com os dados levantados, foi possível observar que o uso inadequado e o uso indiscriminado de antimicrobianos são os principais aliados para a aquisição de resistência pelos microrganismos e que cada vez mais vem sendo necessário estudos e pesquisas para que se descubram formas de vencer estes mecanismos. Os diferentes tipos de mecanismos de resistência e algumas formas de supera-los são mostrados no trabalho assim como alguns fármacos desenvolvidos para superar essa resistência.

Palavras-chave: Antimicrobianos. Resistência microbiana. Automedicação. Novos fármacos.

ABSTRACT

The use of antibiotics has become increasingly necessary during the years, mainly by the fact that infectious diseases are constantly sweeping the world. However, associated with this need has emerged a world problem of concern: antimicrobial resistance. This phenomenon occurs when microorganisms are able to grow in the presence of antibiotic concentrations at the therapeutic doses. This study aimed to carry out a review of antimicrobial resistance and new therapeutic alternatives to face this problem. We conducted a literature review in national and international academic and scientific databases using the following search terms (descriptors) were used in various combinations: 1) microbial resistance; 2) antimicrobial; 3) resistant strains; 4) new antimicrobial drugs; 5) therapeutic alternatives. According to the data collected, it was observed that the misuse and the indiscriminate use of antibiotics are the main allies for the acquisition of resistance by microorganisms and which increasingly has been necessary studies and research that are discovered ways to overcome these mechanisms. The different types of resistance mechanisms and ways to overcome them are shown at work as well as some drugs developed to overcome this resistance.

Keywords: Antimicrobial. Microbial resistance. Self-medication. New drugs.

LISTA DE QUADROS E FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1: Mecanismo de ação dos antimicrobianos | 18 |
| Figura 2: Estrutura dos antibióticos beta-lactâmicos | 19 |
| Figura 3: Transferência de genes | 26 |
| Figura 4: Principais mecanismos de resistência aos antimicrobianos | 27 |
| Figura 5: Ação do β -lactâmico sobre a bactéria gram-positiva | 28 |
| Figura 6: Ação do β -lactâmico sobre a bactéria gram-negativa | 29 |
| Figura 7: Representação da destruição enzimática do antibiótico em algumas bactérias..... | 30 |
| Figura 8: Representação da alteração do local de ação do antibiótico..... | 31 |
| Figura 9: Representação da alteração da permeabilidade da membrana externa de algumas bactérias..... | 33 |
| Figura 10: Representação dos mecanismos de resistência através da existência de bombas de efluxo. | 34 |
| Figura 11: estrutura química da tigeciclina | 36 |
| Figura 12: Estrutura química da Vancomicina | 37 |
| Figura 13: Estrutura química da Linezolida | 38 |
| Figura 14: Estrutura química da antracimicina | 39 |
| Figura 15: Estrutura química da Daptomicina | 40 |
| Figura 16: Estrutura química da Gemifloxacina | 41 |
| Quadro 1: Microrganismos resistentes e alternativas terapêuticas para superar a resistência..... | 42 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA - Agencia Nacional de Vigilância Sanitária

AIDS – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

CMI – Concentração Mínima Inibitória

DNA - Ácido Desoxirribonucléico

D- ALA – D-alanina

D- LAC – D-lactato

ESBL – Beta Lactamases de Espectro Estendido

FDA - *Food and Drug Administration*; Administração de Comidas e Remédios.

mRNA – RNA mensageiro

MRSA - *methicillin-resistant S. aureus* – MRSA; *Staphylococcus aureus* Meticilina

Resistente

OMS – Organização Mundial da Saúde

RNA - Ácido Ribonucléico

RDC - Resolução da Diretoria Colegiada

PBP – Proteínas Ligadoras de Penicilina

tRNA – RNA transportador

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1.0 INTRODUÇÃO..... | 11 |
| 2.0 OBJETIVOS..... | 13 |
| 2.1Objetivos gerais..... | 13 |
| 2.2Objetivos específicos..... | 13 |
| 3.0 METODOLOGIA..... | 14 |
| 4.0 REVISÃO DA LITERATURA..... | 15 |
| 4.1Doenças infecciosas..... | 15 |
| 4.2 Antimicrobianos..... | 16 |
| 4.2.1 Mecanismo de ação dos antimicrobianos..... | 18 |
| 4.2.1.1 Antimicrobianos que atuam na parede..... | 18 |
| 4.2.1.2 Antimicrobianos que atuam no nível da membrana citoplasmática..... | 20 |
| 4.2.1.3 Antimicrobianos que interferem na síntese de proteínas..... | 20 |
| 4.2.1.4 Antimicrobianos que interferem com a síntese de DNA..... | 20 |
| 4.2.2 Uso inadequado de Antimicrobianos..... | 21 |
| 4.2.3 Legislação..... | 22 |
| 4.3 Resistências Microbianas..... | 23 |
| 4.3.1 Mecanismos de Resistência..... | 25 |
| 4.3.1.1 β-lactâmicos..... | 27 |
| 4.3.1.2 Aminoglicosídeos..... | 29 |
| 4.3.1.3 Clorafenicol..... | 29 |
| 4.3.1.4 Quinolonas..... | 30 |
| 4.3.1.5 Glicopeptídeos..... | 31 |
| 4.3.1.6 Tetraciclinas..... | 32 |
| 4.3.1.7 Eritromicina..... | 34 |
| 4.4 Novos agentes antimicrobianos..... | 34 |
| 4.4.1 Antimicrobianos desenvolvidos para superar a resistência bacteriana..... | 35 |
| 4.4.1.1 Glicilciclinas..... | 35 |
| 4.4.1.2 Vancomicina..... | 36 |
| 4.4.1.3 Oxazolidinonas..... | 38 |
| 4.4.1.4 Antramicina..... | 38 |

| | |
|----------------------------|----|
| 4.4.1.5 Daptomicina..... | 40 |
| 4.4.1.6 Gemifloxacina..... | 41 |
| 5.0 CONCLUSÕES..... | 43 |
| REFERÊNCIAS..... | 44 |

1.0 INTRODUÇÃO

As doenças infecciosas vêm assolando a população mundial ao longo dos tempos, apesar do grande avanço no conhecimento científico, essas enfermidades continuam a ser uma das principais causas de morbidade e letalidade em todo o mundo, seja na população em geral ou em doentes imunocomprometidos e vulneráveis. O uso da terapia com antimicrobianos trouxe notável progresso ao tratamento dessas infecções. Desde a utilização dos primeiros antibióticos que eram substâncias produzidas por diversas espécies de microrganismos impedindo assim o desenvolvimento de outros microrganismos, ocorreram relatos de resistência bacteriana a eles, inicialmente por falta de conhecimento sobre os mecanismos pelos quais os microrganismos poderiam tornar-se resistentes, sendo assim subestimou-se a importância destes relatos (GURGEL; CARVALHO, 2008; SOUZA, 2013).

A “era antibiótica” iniciou-se em meados dos anos 1940 do século XX, mas antes disso em 1929 Alexandre Fleming observou o crescimento de um fungo contaminante em uma placa, que estava lisando as colônias bacterianas de estafilococos, com isso ele concluiu que o *Penicillium notatum* produzia uma substância capaz de inibir o crescimento bacteriano, fazendo com que a Penicilina fosse a precursora da antibioticoterapia. O que parecia estar destinado a vencer a grande batalha contra as infecções, erradicando doenças e aumentando de forma significativa a expectativa de vida. Porém, o uso inadequado de antimicrobianos tornou-se um grave problema de saúde pública que atinge de forma geral, prescritores e dispensadores, paciente e público, governos, sociedades profissionais, indústria farmacêutica, indústria de aquicultura, agricultura e horticultura (TEIXEIRA, 2004; ROSA, 2011).

Para que os antimicrobianos tenham um efeito eficaz é importante que a sua concentração, no local da infecção, seja suficiente. Os antimicrobianos podem apresentar duas funções distintas, a bacteriostática, fungistática, virustática que é a inibição do crescimento bacteriano, e a bactericida, fungicida, viruscida que pode ser definida como a destruição de uma população bacteriana. A ação bacteriostática impede o crescimento das bactérias, mantendo o mesmo na fase estacionária. Um bactericida atua em processos vitais para a célula levando à morte celular (BAPTISTA, 2013).

De modo geral os agentes antimicrobianos podem manifestar suas atividades por mecanismos que podem ser descritos como: Inibidores da síntese da parede celular, Inibidores da função da membrana celular, Inibidores da síntese de ácidos nucléicos e inibidores da síntese de proteínas.

Com o avanço da terapia com antimicrobianos a resistência microbiana tornou-se o principal problema de saúde pública no mundo, afetando todos os países, desenvolvidos ou não. Ela é uma inevitável consequência do uso indiscriminado de antimicrobianos em humanos e animais (SANTOS, 2004). A resistência microbiana ocorre quando microrganismos resistentes são capazes de multiplicar-se na presença de concentrações antimicrobianas mais altas do que as que provem das doses terapêuticas (OLIVEIRA, 2011).

O fenômeno da resistência impõe sérias limitações às opções para o tratamento de infecções bacterianas, representando uma ameaça para a saúde pública (SILVEIRA, 2006). As principais consequências são: o aumento do custo e do tempo de tratamento, pela utilização de medicamentos mais caros e até mais tóxicos; aumento do tempo de hospitalização; isolamento do paciente; aumento da frequência e da gravidade das infecções; aumento da taxa de mortalidade associada a este tipo de infecção (GURGEL; CARVALHO, 2008).

Por causa da resistência bacteriana e do uso desenfreado de antimicrobianos, sem uma cuidadosa avaliação das suas indicações apropriadas, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária publicou a RDC 44/2010, Resolução esta complementada pela RDC 20/2011, a qual estabeleceu normas para as farmácias e drogarias só venderem antimicrobianos com retenção de receita, classificando-os assim como medicamento de venda controlada. O objetivo da ANVISA ao ampliar o controle sobre esses produtos foi contribuir para a redução da resistência bacteriana a antibióticos (ANVISA, 2011).

Uma das alternativas para combater a resistência microbiana é a pesquisa e produção de novos antimicrobianos, mas o desenvolvimento de um novo antimicrobiano é uma tarefa difícil, pois depende de anos de pesquisa, além de ser extremamente caro para as indústrias de medicamentos. Normalmente o que ocorre são modificações estruturais nas moléculas já existentes (CAEIRÃO, 2004).

Este trabalho teve como objetivo desenvolver uma revisão da literatura nacional e internacional, incluindo artigos originais e de revisão sobre antimicrobianos, mecanismos de ação, microrganismos resistentes, e seus mecanismos de resistências, bem como, alternativas terapêuticas frente à resistência bacteriana. A revisão também apresenta medidas tomadas para impedir a resistência bacteriana e esclarecimentos sobre o uso correto de antimicrobianos.

2.0 OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão da literatura sobre a resistência microbiana e quais alternativas está sendo utilizadas para impedi-la, visando assim atualizar as informações aos profissionais de saúde, a fim de melhorar o tratamento e manejo de doenças infecciosas.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar uma revisão sobre resistências aos antimicrobianos;
- Analisar as consequências do uso inadequado de antimicrobianos;
- Estudar os mecanismos de resistência microbiana;
- Fazer uma revisão sobre o as novas formas de combater a resistência microbiana;
- Expor novos agentes antimicrobianos;

3.0 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão da literatura nacional e internacional utilizando os bancos de dados MEDLINE, HIGHWIRE, PUBMED, LILACS-BIREME e COCHRANE; SCIELO, BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE (BVS), BIREME; sendo selecionados artigos publicados nos últimos 15 anos, abordando a evolução farmacoterapêutica frente à resistência microbiana. Os seguintes termos de pesquisa (descritores) foram utilizados em várias combinações: 1) resistência microbiana; 2) antimicrobiano; 3) cepas resistentes; 4) novos fármacos antimicrobianos; 5) alternativas terapêuticas;

A pesquisa bibliográfica inclui artigos originais, artigos de revisão, editoriais, monografias, trabalhos de mestrado, trabalhos de doutorado e diretrizes escritos nas línguas inglesa e portuguesa, sendo selecionados e analisados por meio de leitura crítica visando contextualizar as implicações do uso de cada fármaco mencionado na literatura para o tratamento das infecções bacterianas. Os artigos utilizados foram escolhidos de acordo com a credibilidade do órgão que os publicou.

Foi feita uma revisão integrativa da literatura, que segundo Benefield (2003) inclui a análise de pesquisas relevantes que dão suporte para a tomada de decisão e a melhoria da prática clínica, possibilitando a síntese do estado do conhecimento de um determinado assunto, além de apontar lacunas do conhecimento que precisam ser preenchidas com a realização de novos estudos (POLIT; BECK, 2006). Este método de pesquisa permite a síntese de múltiplos estudos publicados de maneira sistemática e ordenada, possibilitando conclusões gerais a respeito de uma particular área de estudo (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

4.0 REVISÃO DA LITERATURA

4.1 Doenças Infecciosas

Os movimentos de emergência de novas doenças transmissíveis como a AIDS, de ressurgimento, em novas condições, de doenças “antigas” como a cólera ou a dengue, de persistência de endemias importantes como a tuberculose e, de ocorrência de surtos inusitados de doenças como a Febre do Oeste do Nilo nos Estados Unidos demonstram que nem países em desenvolvimento, nem mesmo os desenvolvidos, estão livres das doenças infecciosas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005).

A palavra infecção, de acordo com Martins (2006), é definida como um substantivo feminino que significa ato ou efeito de infeccionar-se, contaminação, corrupção, penetração, desenvolvimento e multiplicação de seres inferiores no organismo de um hospedeiro, de que podem resultar, para este, consequências variadas, habitualmente nocivas, em grau maior ou menor. Em alguns casos, doenças infecciosas podem ser assintomáticas em boa parte se não em todo o seu curso. Patógenos infecciosos incluem alguns vírus, bactérias, fungos, protozoários, parasitas multicelulares, proteínas anormais (aberrantes) conhecidas como príões. Esses patógenos são a causa de epidemias, pois sem eles, nenhuma epidemia infecciosa aconteceria.

As doenças infecciosas sempre foram um problema de saúde pública mundial, e o surgimento da terapia com antimicrobianos trouxe notável progresso ao tratamento das mesmas (GURGEL; CARVALHO, 2008).

Quando os episódios de infecção são breves o microrganismo mutante presente no paciente pode não ser detectado facilmente. No entanto, com a passagem do patógeno por vários pacientes tratados com antimicrobianos é de se esperar que a fração mutante venha a aumentar na população bacteriana de forma gradual. Mesmo que a infecção surja a partir de uma única célula patogênica, sua disseminação pode ser muito rápida. Assim, um agente antimicrobiano pode curar 99% dos casos, mas quando milhões de pessoas são consideradas, o desenvolvimento de resistência é uma consequência inevitável (VILELA, 2009).

Para essas infecções existem uma gama bastante ampla de medicamentos chamados de antimicrobianos. Dentre estes, temos fármacos que foram descobertos a muitos anos e outros a pouco tempo.

4.2 Antimicrobianos

O uso de antimicrobianos data de 3.000 anos atrás, quando os médicos chineses utilizavam bolores, com ação antibacteriana e antifúngica, para tratar tumores inflamatórios e feridas infeccionadas, onde recomendavam usar emplastos com uma mistura de vinhos, cerveja, zimbro e ameixa. A descoberta de novos agentes antimicrobianos costumava ser uma questão meramente casual. O empirismo reinou até a descoberta das bases microbiológicas da infecção, no século XX (as sulfonamidas, em 1936 e as penicilinas em 1939) (SILVA, 2007).

No início do século XX surgiram os primeiros quimioterápicos de ação sistêmica. Os trabalhos neste campo deve-se a Paul Ehrlich, que inclusive elaborou as primeiras teorias sobre o mecanismo de ação dos fármacos antimicrobianos. As descobertas de Ehrlich e seus contemporâneos revolucionaram a terapêutica e provocaram o desenvolvimento da pesquisa e da indústria químico-farmacêutica objetivando a obtenção de novas substâncias medicamentosas sintetizadas em laboratório. A finalidade era obter fármacos de baixa toxicidade, para o homem, de tal modo que pudessem ser utilizadas nas infecções sistêmicas (SILVA, 2007).

O primeiro antibiótico, a penicilina, foi descoberto por Alexander Fleming, em 1929, em um hospital londrino. Ele observou a inibição do crescimento em placa de uma cultura de estafilococos contaminada por um fungo, mais tarde identificado como *Penicillium notatum*. Anos mais tarde, com o ocorrência da Segunda Guerra Mundial, foi de extrema importância que se estudasse e que se pesquisasse mais a quimioterapia moderna, pois com a guerra eram inevitáveis os ferimentos e, com eles, as infecções. A penicilina foi então extensamente utilizada contra estafilococos e estreptococos, grandes causadores de pneumonias, infecções aéreas superiores, septicemias, etc. O novo fármaco tinha grande capacidade em dizimar essas infecções e, ainda, atuava de acordo com os princípios da quimioterapia moderna, ou seja, com toxicidade seletiva (FIO et al. 2008).

Os antimicrobianos são substâncias que provocam morte e/ou inibição do crescimento microbiano. Classificam-se em antibacterianos, antifúngicos, antiprotozoários, anti-helmínticos e antivirais. Dependendo da origem podem ser divididos em antibióticos e quimioterápicos, os antibióticos são produzidos por microrganismos (fungos e bactérias) já os quimioterápicos são produzidos em laboratório, ou seja, sinteticamente (parcial ou totalmente) (JACOBY, 2008). O principal objetivo do uso de um antimicrobiano é o de prevenir ou tratar uma infecção, diminuindo ou eliminando os organismos patogênicos e, se possível, preservando os microrganismos da microbiota normal. Para isso, é necessário conhecer os germes

responsáveis pelo tipo de infecção a ser tratada. Porém, o emprego indiscriminado dos antimicrobianos em pacientes é responsável pelo desenvolvimento de resistência microbiana (MELO et al., 2012).

Os antibióticos e quimioterápicos podem causar diferentes efeitos aos microrganismos, causando a sua morte ou somente inibindo o seu crescimento. Os primeiros são chamados bactericidas, viruscida, fungicida e os segundos, bacteriostáticos, fungistático embora os antimicrobianos sejam normalmente divididos nas duas categorias, deve ser lembrado que alguns fármacos, tipicamente bacteriostáticos, podem ser bactericidas para determinada espécie de bactérias. Por exemplo, o cloranfenicol é um agente bacteriostático por excelência, mas funciona como bactericida para o *Haemophilus influenzae* e o *Streptococcus pneumoniae*, enquanto as penicilinas são fármacos bactericidas típicos que em certas circunstâncias funcionam como bacteriostáticas. Do ponto de vista clínico, tanto os bacteriostáticos como os bactericidas são extremamente eficientes. Entretanto, em se tratando de pacientes com defesas imunológicas reduzidas, é preferível o uso de bactericida (TRABULSI, 2008).

Antibióticos descartados de forma inadequada podem agir no ambiente como selecionadores de microrganismos, já que eliminam os menos resistentes, permitindo a linhagem dos mais resistentes (WARKENTIN, 2013). O descarte destes produtos deve ser feito da mesma maneira dos outros medicamentos, ou seja, descartados em pontos de coleta.

4.2.1 Mecanismos de ação dos Antimicrobianos

Os antimicrobianos podem atuar de diversas maneiras, interferindo em processos metabólicos ou em estruturas do microrganismo. O mecanismo de ação (figura1) é exercido basicamente por interferência na síntese da parede celular, alterações na permeabilidade da membrana plasmática, interferência na replicação do cromossoma e interferência na síntese de proteínas (JACOBY, 2008).

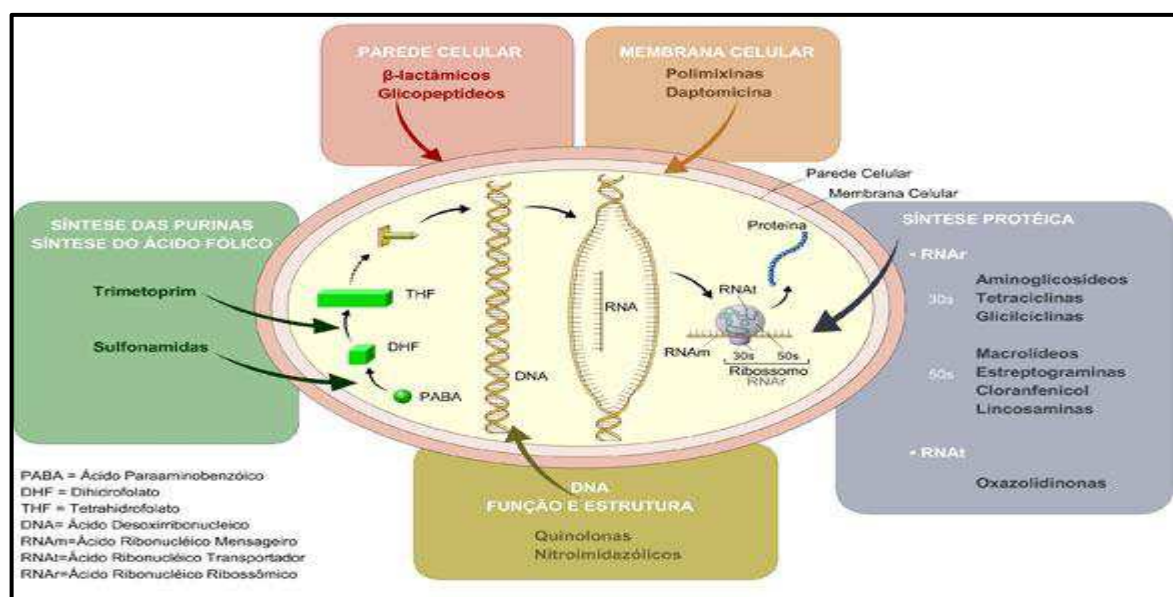


Figura 1: Mecanismo de ação dos antimicrobianos (ANVISA 2007). (Fonte:

http://www.anvisa.gov.br/servicosade/controlere/rede_rm/cursos/rm_controlere/opas_web/modulo1/image/esquema_mecanismoacao.jpg)

4.2.1.1 Antimicrobianos que atuam na parede

Dos antimicrobianos que atuam neste nível, os mais empregados são os antibióticos B-lactâmicos (Figura 2) e glicopeptídeos. Os β-lactâmicos compreendem uma grande família de diferentes grupos de compostos que compartilham um anel β-lactâmico. Os diferentes grupos dentro da família são distintos pela estrutura do anel ligado ao anel β-lactâmico e também por suas cadeias laterais (MARÍNE; GUDIOL, 2003). Os principais representantes dos glicopeptídeos são: vancomicina, teicoplanina e ramoplanina (ANVISA, 2007).

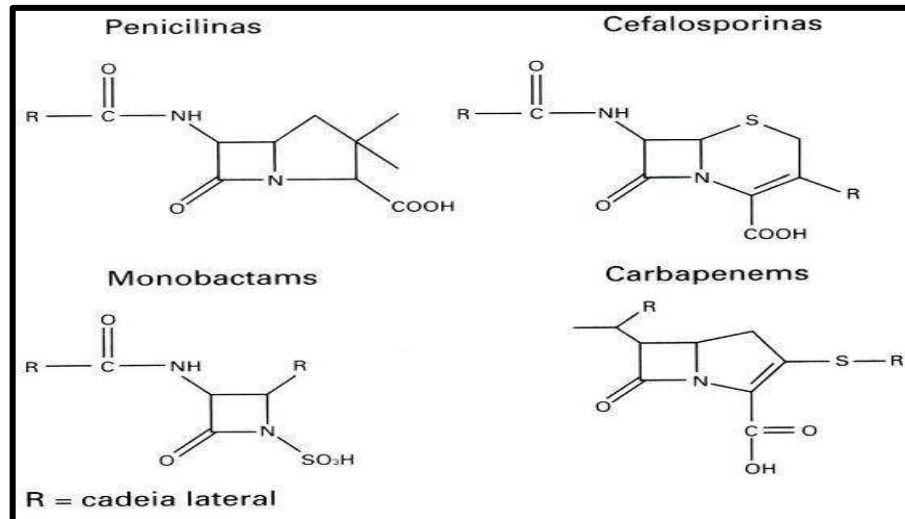


Figura 2: Estrutura dos antibióticos beta-lactâmicos (Fonte:

http://www.icb.usp.br/bmm/mariojac/index.php?option=com_content&view=article&id=47%3Abeta-lactamases-sua-importancia-na-resistencia-bacteriana&catid=13%3Atemas-de-interesse&Itemid=57&lang=br).

A síntese dos precursores do peptidoglicano consiste em várias etapas que se iniciam no citoplasma de onde são transportadas e inseridas na molécula do peptidoglicano em formação. A transpeptidase, uma enzima ligada à membrana celular, e outras proteínas ligadoras de penicilina participam na formação da célula bacteriana. Essas proteínas de ligação estão inseridas na membrana celular nas bactérias gram-positivas e na membrana plasmática interna nas gram-negativas (VILELA, 2009).

Os glicopeptídeos atuam interferindo com a síntese da parede celular por se ligarem ao terminal D-ala-D-ala nas cadeias terminais do peptidoglicano em crescimento das bactérias Gram positivas. Por outro lado, os β -lactâmicos atuam em uma fase posterior, se ligando a enzimas chamadas PBP (proteínas ligadoras de penicilina) responsáveis pela fase final da síntese da parede celular (VILELA, 2009).

Os antibióticos β -lactâmicos e glicopeptídios agem como inibidores da síntese do peptidoglicano tendo dois efeitos gerais sobre a parede celular de uma bactéria em divisão: (1) inibição da ação das transpeptidases, reduzindo a quantidade de ligações cruzadas em uma rede de peptidoglicano crescente, enfraquecendo a estrutura da parede celular e (2) ativação de autolisinas que digerem o peptidoglicano, causando a lise da bactéria (TORTORA, 2000).

4.2.1.2 Antimicrobianos que atuam no nível da membrana citoplasmática

Alterações físico-químicas da membrana citoplasmática levam a morte bacteriana, pois a permeabilidade seletiva é rompida, havendo a saída de elementos vitais a célula, como fosfatos, íons, purinas e ácidos nucleicos, ou entrada de substâncias nocivas ao metabolismo bacteriano. Além disso, a morte celular pode acarretar alterações do sistema respiratório da célula. Existem antimicrobianos que se ligam aos constituintes normais da membrana provocando desordem funcional com por exemplo as polimixinas e as tirotricanas (JACOBY, 2008).

4.2.1.3 Antimicrobianos que interferem na síntese de proteínas

A maioria dos antibióticos que inibem a síntese de proteínas interage com o ribossomo bacteriano. Os aminoglicosídeos exercem efeito bactericida aderindo irreversivelmente à subunidade 30S do ribossomo bacteriano e impedem o início da síntese de proteínas. Os macrolídeos e as lincosamidas aderem à parte 50S do ribossomo bacteriano e inibem o prolongamento da cadeia de proteína. O cloranfenicol liga-se reversivelmente à parte 50S do ribossomo inibindo a formação de ligações peptídicas. A linezolida (classe das oxazolidinonas) inibe a subunidade 50S do ribossomo. As tetraciclinas interagem reversivelmente com a porção 30S do ribossomo bacteriano, bloqueando a adesão de aminoacil-tRNA ao complexo ribossomo-mRNA. A mupirocina inibe a enzima isoleucina-tRNA sintetase, competindo com a isoleucina bacteriana por seu local de ligação na enzima, o que leva à depleção das reservas celulares de tRNA carregado com isoleucina (STIVAL, 2014).

4.2.1.4 Antimicrobianos que interferem com a síntese de DNA

Atuam neste nível o metronidazol, os derivados quinolônicos e as rifampicinas. As rifampicinas se ligam à RNA polimerase dependente de DNA e inibem a iniciação da síntese de RNA. Estes são antibióticos de largo espectro, mas são usados mais comumente no tratamento da tuberculose (MAYER, 2011).

As quinolonas incluem os agentes de amplo espectro ciprofloxacina, levofloxacina, ofloxacina, norfloxacina, acrosoxacina e pefloxacina, bem como os fármacos de menor

espectro utilizados nas infecções do trato urinário, a cinoxacina e o ácido nalidíxico. Quinolonas são compostos sintéticos que inibem a atividade da subunidade A da enzima bacteriana DNA girase e da topoisomerase IV, enzimas responsáveis pelo superespiralamento negativo do DNA, uma conformação essencial à replicação do DNA nas células. A inibição destas enzimas tem ação bactericida (STIVAL, 2014).

4.2.2 Uso inadequado de Antimicrobianos

Os antimicrobianos são essenciais para curar algumas infecções, o seu uso indevido ocorre, de forma significativa, em grande parte do mundo geralmente por causa do uso abusivo e desnecessário, isso faz com que aumente a pressão seletiva sobre as bactérias para que desenvolvam resistência (OMS, 2011).

No âmbito clínico têm sido descritos erros de prescrição de antimicrobianos que vão desde a indicação não apropriada para infecção, a erros técnicos por parte dos prescritores, relacionados à duração do tratamento, dosagem, intervalo entre doses e via de administração incorreta, podendo comprometer a terapêutica do paciente. De acordo com Nicolini (2010) outros problemas identificados incluem o momento exato da sua administração, a não repetição das doses durante os procedimentos prolongados, a duração excessiva da profilaxia e o uso inapropriado de antibióticos de amplo espectro (OLIVEIRA, 2011).

Segundo Rodrigues e Bertoldi (2010), no âmbito hospitalar, prescritores com menor experiência clínica (internos e residentes) tomam com mais frequência às decisões terapêuticas e se sentem pressionados por casos agudos de alta complexidade. E para evitar o desastre nas 24 horas seguintes, fazem uso de antimicrobianos de amplo espectro ou uso de vários antimicrobianos de pequeno espectro em associação. Identifica-se também uma grande repetição automática das prescrições, fazendo com que a duração de um curso de antimicrobianos se prolongue além do racional. Fatores como a gravidade das infecções favorece a utilização de terapia empírica que pode levar à seleção de cepas resistentes.

Para o uso racional de medicamentos, a prescrição ou receita médica são um instrumento essencial, pois deve conter as informações necessárias sobre o medicamento: doses, frequência e duração do tratamento adequado para o problema do paciente. Trata-se, portanto, de um importante fator que possibilita avaliar a qualidade e quantidade do consumo de medicamentos, embora o ato da prescrição sofra influências de fatores diversos que vão desde o conhecimento do prescritor, das expectativas do paciente à indústria farmacêutica (ANVISA, 2006; SILVA, 2012).

4.2.3 Legislação

Com o intuito de diminuir o uso incorreto e irracional de antimicrobianos, a ANVISA desenvolveu a RDC Nº 20, de 5 de maio de 2011 para ter um maior controle no uso dos antimicrobianos.

Esta resolução dispõe sobre o controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição, isolados ou em associação

O artigo 1º estabelece os critérios para a prescrição, dispensação, controle, embalagem e rotulagem de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos de uso sob prescrição, isoladas ou em associação. Referindo-se também a sais, éteres e isômeros das substâncias antimicrobianas.

De acordo com o artigo 5º a prescrição de medicamentos antimicrobianos deverá ser realizada em receituário privativo do prescritor ou do estabelecimento de saúde, não havendo, portanto modelo de receita específico. A receita deve ser prescrita de forma legível, sem rasuras, em 2 (duas) vias e contendo os seguintes dados obrigatórios:

I - identificação do paciente: nome completo, idade e sexo;

II - nome do medicamento ou da substância prescrita sob a forma de Denominação Comum Brasileira (DCB), dose ou concentração, forma farmacêutica, posologia e quantidade (em algarismos arábicos);

III - identificação do emitente: nome do profissional com sua inscrição no Conselho Regional ou nome da instituição, endereço completo, telefone, assinatura e marcação gráfica (carimbo);

IV - data da emissão.

De acordo com o artigo 6º a receita de antimicrobianos é válida em todo o território nacional, por 10 (dez) dias a contar da data de sua emissão.

O artigo 8º diz que em situações de tratamento prolongado a receita poderá ser utilizada para aquisições posteriores dentro de um período de 90 (noventa) dias a contar da data de sua emissão. A receita deverá conter a indicação de uso contínuo, com a quantidade a ser utilizada para cada 30 (trinta) dias.

De acordo com o artigo 9º dispensação em farmácias e drogarias públicas e privadas dar-se-á mediante a retenção da 2ª (segunda) via da receita, devendo a 1ª (primeira) via ser devolvida ao paciente. O farmacêutico não poderá aceitar receitas posteriores ao prazo de validade estabelecido nos termos desta Resolução.

O artigo 10º diz que a dispensação de antimicrobianos deve atender essencialmente ao tratamento prescrito, inclusive mediante apresentação comercial fracionável, nos termos da Resolução RDC nº 80/2006 ou da que vier a substituí-la.

O artigo 12º dispõe que a receita deve ser aviada uma única vez e não poderá ser utilizada para aquisições posteriores, salvo nas situações previstas no artigo 8º desta norma. A cada vez que o receituário for atendido dentro do prazo previsto, deverá ser obedecido o procedimento constante no § 3º do artigo 9º desta Resolução.

4.3 Resistências Microbianas

Com a introdução das primeiras substâncias químicas com finalidade quimioterápica e específica, Ehrlich e colaboradores, em 1907, verificaram que a resistência podia ocorrer em elementos de uma mesma população microbiana, observando que em culturas de tripanossomas tratados com arsênico ou com determinados corantes havia a sobrevivência de alguns exemplares da mesma colônia. Com o uso clínico de sulfonamidas, em 1933, e, em seguida, da penicilina em 1941 levou a constatação de que a resistência bacteriana aos agentes antimicrobianos podia ser uma característica natural das espécies sensível (SILVA, 2007).

Durante toda a história houve uma batalha contínua entre seres humanos e os microrganismos que causam infecção e a doença. A peste bubônica, tuberculose, malária e mais recentemente, a síndrome da imunodeficiência adquirida, afetaram parcelas substanciais da população humana, causando morbidade e mortalidade em números significativos. No século XX, houve um avanço no desenvolvimento de antimicrobianos que ajudaram no tratamento de várias infecções, porém a euforia da descoberta de agentes antimicrobianos no combate a infecções foi vivida brevemente, pois as bactérias responderam rapidamente manifestando vários mecanismos de resistência a estes antimicrobianos. Assim a resistência bacteriana demonstrou a ser um fator importante a ser considerado, visto que o nível e a complexidade dos mecanismos de resistência exibidos pelos patógenos bacterianos sempre aumenta (TENOVER, 2006).

A expressão “resistente” significa que o microrganismo tem a capacidade de crescer *in vitro* em presença da concentração que esse fármaco atinge no sangue, ou seja, o conceito é dose-dependente. No entanto, a concentração sanguínea de muitos antimicrobianos é inferior à concentração alcançada pelo mesmo em outros líquidos ou tecidos corpóreos, o que torna possível que a bactéria seja “resistente” a um determinado antibiótico no sangue, mas sensível se estiver em outro sítio (MELO et al., 2012).

O fenômeno da resistência microbiana refere-se a cepas de microrganismos que são capazes de multiplicar-se em presença de concentrações de antimicrobianos mais altas do que as que provêm das doses terapêuticas dadas a humanos. É um fenômeno biológico natural que se seguiu à introdução de agentes antimicrobianos na prática clínica e as suas taxas variam na dependência do consumo local de antimicrobianos (OLIVEIRA, 2011).

A resistência acontece através de dois grandes mecanismos: mutação em um *loci* do cromossoma ou transferência horizontal de genes, isto é, por aquisição de genes de resistência anteriormente presentes noutros microrganismos (DZIDIC; SUSKOVIC; KOS, 2008). Os genes responsáveis pela resistência contidos em plasmídeos, normalmente codificam enzimas que inativam os antibióticos ou reduzem a permeabilidade das células. Em contraste, a resistência conferida por mutações cromossomais envolve a modificação do alvo (BAPTISTA, 2013).

As bactérias podem ser classificadas em sensíveis e resistentes aos antimicrobianos. Em geral, classificam-se como resistentes, as bactérias que crescem “in vitro”, nas concentrações médias que os antimicrobianos atingem no sangue, quando administrados por via oral. São sensíveis as que não crescem nestas concentrações. A resistência bacteriana pode ser natural ou adquirida. A natural corresponde a uma característica da espécie bacteriana, e a adquirida, à característica de uma ou mais amostras da espécie. A aquisição de resistência por uma célula bacteriana sensível é sempre decorrente de uma alteração genética (MANTILLA, 2008).

O aumento da resistência entre as bactérias gram-negativas aos antimicrobianos pode ser considerado como um fator notável de como as bactérias pode procurar manter e expressar novas informações genéticas que conferem resistência a um ou mais fármacos (DORIGON, 2009).

Desde a criação dos antimicrobianos observou-se a capacidade de resistências dos microrganismos. Em 1944 antes de a penicilina entrar no mercado o Dr. Alexander Fleming já observava em seu laboratório que sucessivas gerações de *Staphylococcus aureus* desenvolviam membranas celulares cada vez mais impenetráveis ao fármaco que havia descoberto. Quando o antibiótico Penicilina G começou a ser utilizada praticamente todas as linhagens de *Staphylococcus aureus* era sensíveis a ele. Uma década depois, quase a totalidade das infecções hospitalares por essa bactéria era causada por cepas resistentes a esse antibiótico (CANTO, 2010).

Nos dias atuais observa-se uma grande diversidade de microrganismos resistentes aos antibióticos. Na classe dos B-lactâmicos como, por exemplo, encontra-se *Clostridium Spp*,

Klebsiella pneumoniae (que apresenta resistência também a quinolonas) e *Neisseria gonorrhoeae* resistentes. Cepas de *Staphylococcus* apresentarão resistência aos aminoglicosídeos, glicopeptídeos e a eritromicina, a *Pseudomonas aeruginosa* são resistentes às tetraciclina e ao clorafenicol. Na maioria das vezes um mesmo microorganismo é resistente a vários antimicrobianos.

No ambiente clínico têm sido descritos erros de prescrição de antimicrobianos que vão desde a indicação não apropriada para infecção, a erros técnicos por parte dos prescritores, relacionados à duração do tratamento, dosagem, intervalo entre doses e via de administração incorreta, podendo comprometer a terapêutica do paciente. As deficiências no registro de informações na prescrição são responsáveis por grande parte dos erros de medicação. A análise de prescrição pode contribuir para uma avaliação preliminar da qualidade da terapia, na medida em que evidencia falhas que comprometem a adesão ao tratamento e favorecem o aparecimento de reações adversas e falhas terapêuticas, prejudicando todo o esforço realizado pelo serviço de saúde para o provimento adequado de medicamentos (SHAB, 2001).

4.3.1 Mecanismos de Resistência

Segundo Rice e Bonomo (2005), os mecanismos de resistência podem ser intrínsecos do microrganismo ou adquiridos por transmissão de material genético (Figura 3) ou mutação.

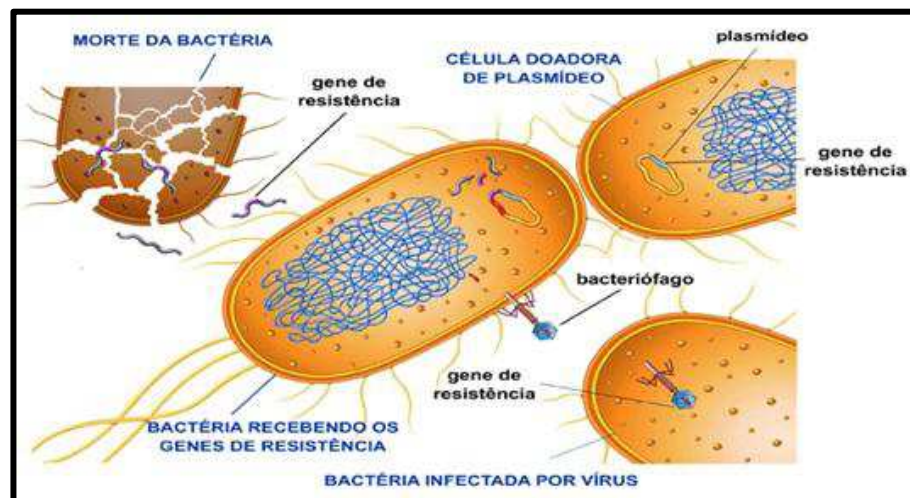


Figura 3: Transferência de genes (adaptado de ANVISA, 2007). (Fonte:

http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controlere/rede_rm/cursos/rm_controlere/opas_web/modulo3/mec_animacao.htm)

A resistência natural é uma característica intrínseca de um microrganismo, que ocorre sem uma exposição prévia ao antimicrobiano. O conhecimento da resistência intrínseca das diferentes espécies ajuda a escolher as estratégias de tratamento empírico (RICE & BONOMO, 2005).

Os mecanismos genéticos que expressam a resistência bacteriana podem ser classificados em seis principais mecanismos bioquímicos de ação: inativação enzimática do antimicrobiano, alteração da permeabilidade bacteriana ao fármaco, alteração de sistemas de transporte na célula, retirada ativa do fármaco do meio intracelular, alteração do receptor ao fármaco, modificação do sistema metabólico ativo para o fármaco e síntese das vias metabólicas alternativas (Figura 4) (DORIGON, 2009).

Esses mecanismos podem ser descritos em três principais grupos: inativação enzimática, alteração do sítio de ação do antibiótico e alteração do transporte do antibiótico através do invólucro bacteriano. Destes a inibição ou inativação enzimática desenvolvida pelos microrganismos é um dos principais mecanismos molecular de resistência microbiana (BAPTISTA, 2013).

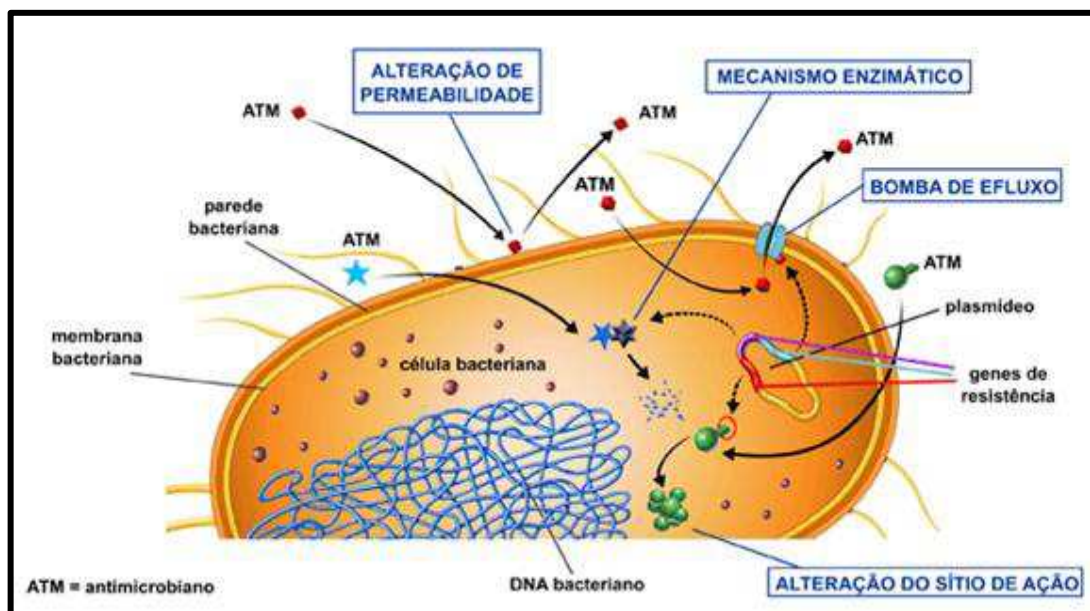


Figura 4: Principais mecanismos de resistência aos antimicrobianos (adaptado de ANVISA, 2007). (Fonte: http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo3/mec_animacao.htm)

4.3.1.1 β -lactâmicos

O mecanismo de resistência bacteriano mais importante e frequente é a degradação do antimicrobiano por enzimas. As β -lactamases hidrolisam a ligação amida do anel beta-lactâmico, destruindo, assim, o local onde os antimicrobianos β -lactâmicos ligam-se às PBPs bacterianas e através do qual exercem seu efeito antibacteriano (ANVISA, 2014).

A Beta- lactamases- de- espectro- estendido (ESBL) constituem um grupo de enzimas derivadas das betalactamases clássicas TEM-1, TEM-2 e SHV-1. Estas enzimas conferem resistência às cefalosporinas de amplo espectro, penicilinas e monobactams (aztreonam), sendo que permanecem sensíveis às cefamicinas e carbapenêmicos. Outra característica fenotípica a ser citada é que essas enzimas são sensíveis à ação dos inibidores de betalactamases, como sulbactam, ácido clavulânico e tazobactam (BAPTISTA, 2013).

Essas enzimas foram denominadas de ESBL pelo fato da maioria ser codificadas por genes localizados em plasmídeos, que geralmente carregam genes de resistência a outros antimicrobianos, tais como aminoglicosídeos, trimetropim, sulfonamidas, tetraciclina e cloranfenicol. Geralmente as cepas produtoras de ESBL são multirresistentes (BAPTISTA, 2013).

Nas bactérias gram-positivas (Figura 5), as β -lactamases são secretadas para o meio extracelular e são menos ativas do que as beta-lactamases produzidas pelas bactérias Gram-negativas (Figura 6). Nestas, as beta-lactamases encontram-se estrategicamente situadas no espaço periplasmático, podendo alcançar maiores concentrações e agir de modo mais eficaz sobre os antimicrobianos β -lactâmicos que atravessam o espaço periplasmático para alcançar as PBPs (ANVISA, 2007).

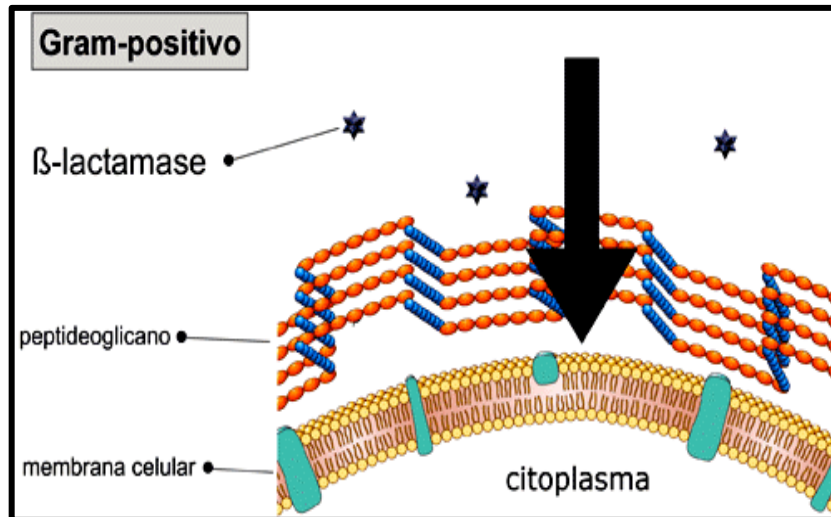


Figura 5: Ação do β -lactâmico sobre a bactéria gram-positiva (ANVISA 2014). (Fonte: http://www.anvisa.gov.br/servicosaudef/controlere/rede_rm/cursos/rm_controlere/opas_web/modulo3/gramn_lacta2.htm)

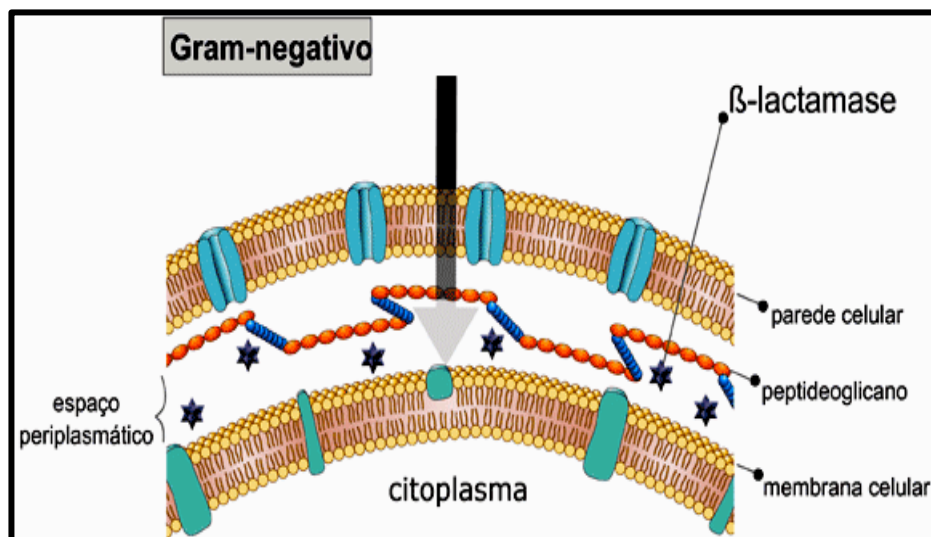


Figura 6: Ação do β -lactâmico sobre a bactéria gram-negativa (ANVISA 2014). (Fonte: http://www.anvisa.gov.br/servicosaudef/controlere/rede_rm/cursos/rm_controlere/opas_web/modulo3/gramn_lacta2.htm)

4.3.1.2 Aminoglicosídeos

Modificação enzimática

A modificação enzimática é o mecanismo mais comum de resistência aos aminoglicosídeos. Este tipo de mecanismo resulta um alto grau de resistência a estes agentes antimicrobianos. Os genes responsáveis por esta resistência encontram-se geralmente em plasmídios ou transposons. Os aminoglicosídeos contêm em sua estrutura grupos amino ou hidroxila, os quais podem ser modificados pelas enzimas N-acetiltransferases, O-adeniltransferases, O-fosfotranferases, que são produzidas por isolados bacterianos. Os aminoglicosídeos modificados nestes grupamentos perdem a habilidade de se ligar ao ribossomo e, conseqüentemente, de inibir a síntese protéica bacteriana (ANVISA, 2014).

4.3.1.3 Clorafenicol.

Mecanismo enzimático

O mecanismo enzimático de resistência (Figura 7) devido à inativação do fármaco resulta da produção, pela bactéria, de enzimas que degradam ou inativam o antibiótico. Existem três grandes estratégias, tais como, hidrólise, transferência de um grupo ou processo redox. A hidrólise acontece quando a enzima hidrolase quebra as ligações dos grupos ésteres e amidas do antimicrobiano fazendo com que o mesmo não chegue ao seu alvo (DZIDIC, SUSKOVIC; KOS, 2007). O processo redox acontece quando ocorre oxidação ou redução induzida pela bactéria patogénica (BAPTISTA, 2013).

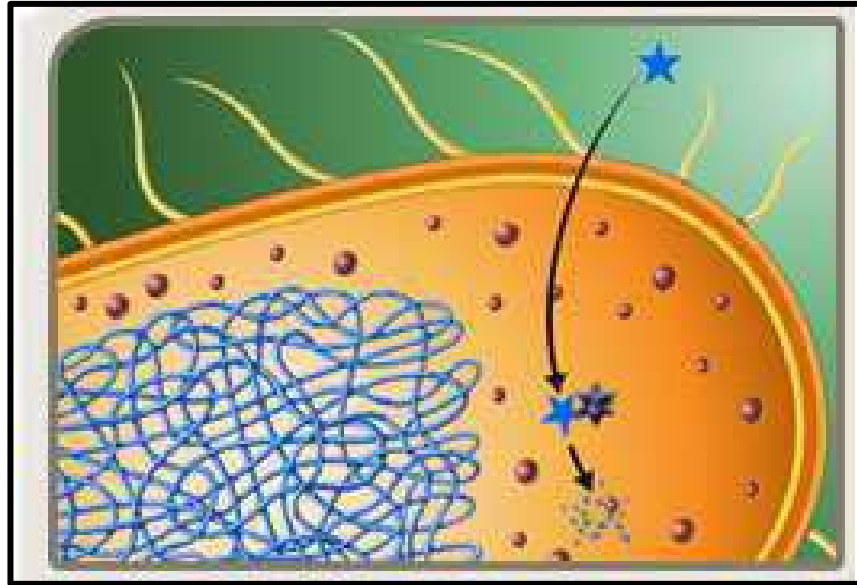


Figura 7: Representação da destruição enzimática do antibiótico em algumas bactérias. (ANVISA, 2007).
 (Fonte: http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo3/mec_enzimatico.htm)

4.3.1.4 Quinolonas

Alterações do sítio de ação (topoisomerases)

As quinolonas inibem a ação da DNA girase e topoisomerase IV, impedindo a replicação do DNA bacteriano. A resistência a estes antimicrobianos é adquirida por mutações espontâneas em genes cromossômicos, levando a alterações no sítio de ação (topoisomerases) (ANVISA, 2014).

Esta resistência ocorre gradualmente e de maneira acumulativa, ou seja, mutações simples no sítio principal de ação da droga são associadas a moderados graus de resistência, enquanto mutações adicionais no sítio primário e/ou secundário levam a alto grau de resistência. Em *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa* a maioria das mutações ocorre em uma pequena porção do principal alvo de ação das quinolonas, o gene *gyrA*. Essa parte do gene é denominada região determinante de resistência às quinolonas (*Quinolone Resistance Determinant Region* –QRDR) (ANVISA, 2014).

Resistência mediada por plasmídeos

Durante algum tempo, acreditava-se que a resistência às quinolonas fosse somente mediada por genes cromossômicos. Porém, a descrição de um plasmídeo, pMG252, presente em uma amostra de *Klebsiella pneumoniae* também produtora de beta-lactamase de espectro estendido (ESBL), isolada na urina de um paciente hospitalizado nos Estados Unidos, em 1998, mudou este conceito. O produto do gene *qnr* é uma proteína, Qnr, que protege a DNA girase (mas não a topoisomerase IV) da inibição pela ciprofloxacina. Este mecanismo, além de ser pouco frequente, confere baixos níveis de resistência ao ácido nalidíxico e à ciprofloxacina (ANVISA, 2014).

4.3.1.5 Glicopeptídeos

Alteração do local de ação

Este tipo de resistência caracteriza-se pela diminuição ou mesmo ausência de afinidade do antimicrobiano ao local de ligação. Esta ocorre por alteração da estrutura do peptidoglicano, interferência na síntese de proteínas ou na síntese de DNA (RICE; BONOMO, 2005) (Figura 8).

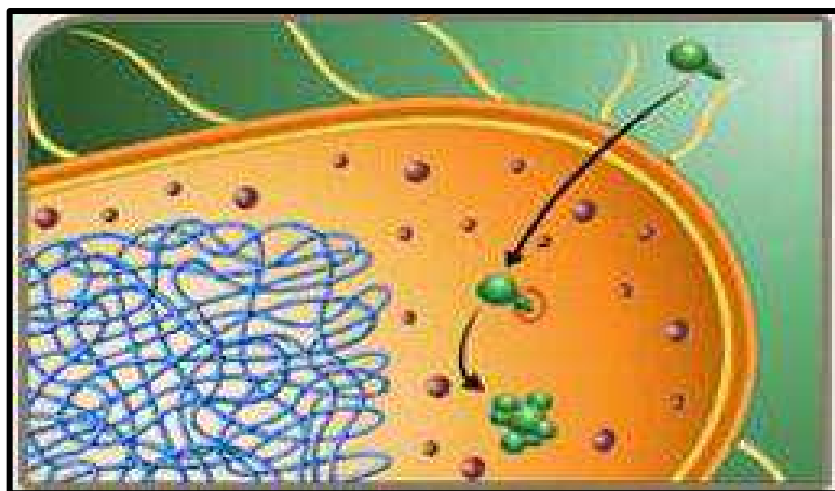


Figura 8: Representação da alteração do local de ação do antibiótico. (ANVISA, 2007). (Fonte: http://www.anvisa.gov.br/servicos/saude/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo3/mec_sitio.htm)

A alteração da estrutura do peptidoglicano consiste na inibição das enzimas que participam na construção do mesmo. Este mecanismo de resistência é observado em diversos antibióticos tais como, β -lactâmicos e glicopeptídeos (DZIDIC; SUSKOVIC; KOS, 2007).

4.3.1.6 Tetraciclinas

Um dos mecanismos de resistência das tetraciclinas é o de proteção ribossomal, ele funciona através proteínas citoplasmáticas que protegem o ribossomo da ação das tetraciclinas e a síntese proteica prossegue normalmente. Em bactérias sensíveis, as tetraciclinas ligam-se ao ribossomo e mudam sua conformação padrão interrompendo a síntese proteica (MAIA, 2010).

Alteração da permeabilidade

Neste tipo de resistência, a modificação da permeabilidade do antimicrobiano (Figura 9) deve-se às alterações estruturais, do número, da seletividade ou do tamanho das porinas (BAPTISTA, 2013).

Os antimicrobianos como os β -lactâmicos, fluoroquinolonas e tetraciclinas penetram no interior da célula através de porinas presentes na membrana externa. Qualquer diminuição na função ou quantidade de porinas levará à resistência da bactéria ao antibiótico, baixando o nível de antimicrobiano no interior da bactéria (DECLOUR, 2009).

Com relação às tetraciclinas, um dos mecanismos plausíveis para a alteração de permeabilidade destes antibióticos é a alteração das porinas. Assim há a limitação da difusão do antibiótico para a zona periplasmática das bactérias gram negativas (BAPTISTA, 2013).

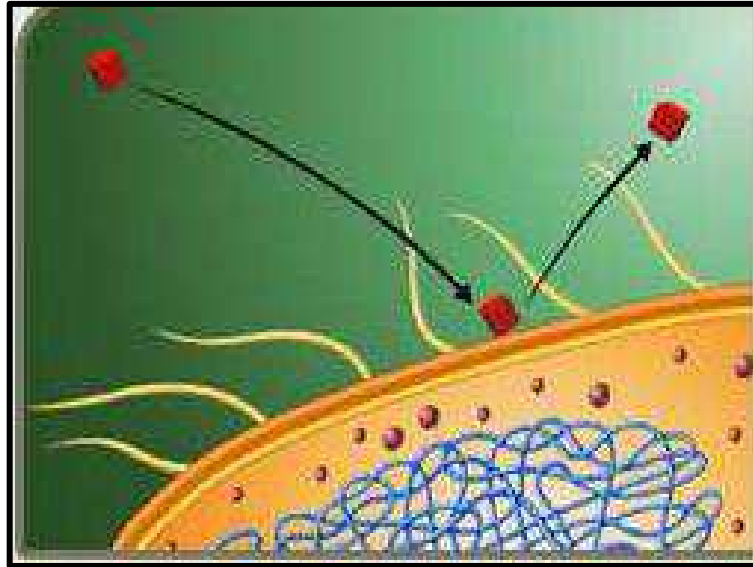


Figura 9: Representação da alteração da permeabilidade da membrana externa de algumas bactérias. (ANVISA, 2007). (Fonte: http://www.anvisa.gov.br/servicos/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo3/mec_permeabilidade.htm)

Bomba de Efluxo

As bombas de efluxo são proteínas presentes nas membranas. Neste tipo de resistência ocorre um efluxo, isto é, o transporte ativo dos antimicrobianos do meio intracelular para o meio extracelular (DZIDIC; SUSKOVIC; KOS, 2007).

Este mecanismo (Figura 10) afeta todas as classes de antimicrobianos, no entanto apresenta maior eficácia na presença de macrólitos, tetraciclina e fluoroquinolonas, pois estes inibem a biossíntese de proteínas e de DNA. (DZIDIC; SUSKOVIC; KOS, 2007).

No caso das tetraciclina estas proteínas exportadoras estão associadas às proteínas de membrana cuja síntese é codificada pelo gene *tet*. Com o aumento do efluxo, a concentração de antimicrobiano irá diminuir intracelularmente, fazendo com que a aminoacil-RNA se ligue no local A do ribossomo (BAPTISTA, 2013).

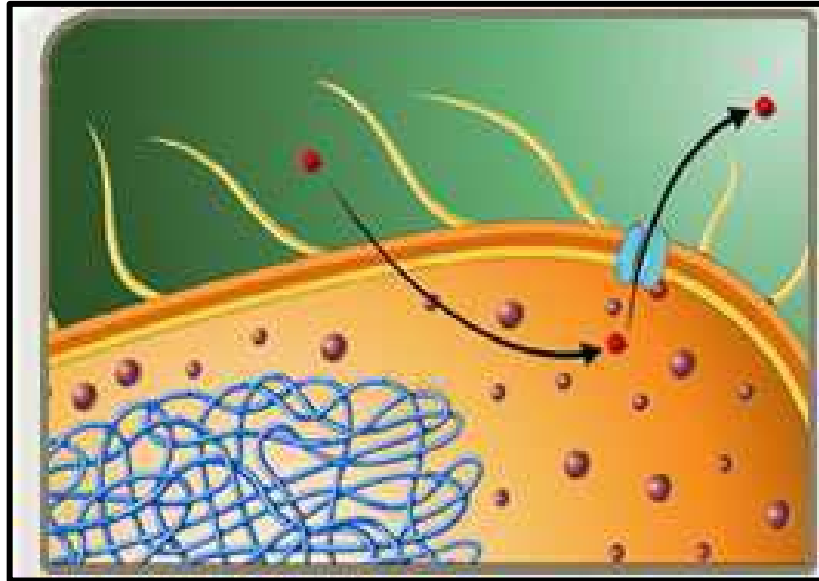


Figura 10: Representação dos mecanismos de resistência através da existência de bombas de efluxo.

(ANVISA, 2007). (Fonte:

http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controlere/rede_rm/cursos/rm_controlere/opas_web/modulo3/mec_bomba.htm)

4.3.1.7 Eritromicina

A resistência a este antimicrobiano pode ser decorrente de mutação ou plasmídios de resistência. Tanto *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* como algumas outras bactérias tem modificações na proteína L 15 da subunidade 50S do ribossomo decorrentes de mutações. A resistência mediada por plasmídeo é decorrente de metilação do RNA ribossômico (TRABULSI, 2005).

4.4 Novos agentes antimicrobianos

No decorrer das últimas décadas, o desenvolvimento de fármacos eficientes no combate a infecções bacterianas revolucionou o tratamento médico, ocasionando a redução drástica da mortalidade causada por doenças microbianas. Por outro lado, a disseminação do uso de antimicrobianos lamentavelmente fez com que as bactérias também desenvolvessem defesas relativas aos agentes antibacterianos, com o consequente aparecimento de resistência. O fenômeno da resistência bacteriana a diversos antibióticos e agentes quimioterápicos impõe sérias limitações às opções para o tratamento de infecções bacterianas, representando uma ameaça para a saúde pública (SILVEIRA et al, 2006).

Diversas razões justificam a necessidade urgente por novos agentes antimicrobianos: doenças infecciosas são a segunda maior causa de mortalidade do mundo; altas taxas de resistência microbiana, especialmente em ambientes hospitalares; o decréscimo constante observado no número total de novos agentes antimicrobianos aprovados pelo FDA; a necessidade de agentes que atuem por mecanismos de ação diferentes aos fármacos em uso (GUIMARÃES et al, 2010).

O desenvolvimento de um novo antimicrobiano é uma tarefa difícil, pois demanda anos de pesquisa, além de ser extremamente dispendioso para as indústrias farmacêuticas. Mais comumente, o que ocorre são modificações estruturais nas moléculas já existentes sendo a criação de uma nova classe uma situação mais excepcional (CAEIRÃO, 2004).

4.4.1 Antimicrobianos desenvolvidos para superar a resistência bacteriana

4.4.1.1 Glicilciclinas

A tigeciclina (Figura 11) é a única representante das Glicilciclinas e a mesma atua inibindo a tradução protéica nas bactérias, ligando-se à subunidade ribossômica 30S bloqueando a entrada de moléculas aminoacil RNAt no sítio do ribossomo. Apresenta potente atividade *in vitro* contra cocos gram-positivos (incluindo estafilococos resistentes à oxacilina, enterococos resistentes à vancomicina e estreptococos resistentes às penicilinas ou cefalosporinas), bacilos gram-negativos (exceto *Pseudomonas aeruginosa* e *Proteus mirabilis*) e a maioria dos anaeróbios de importância clínica. Também apresenta excelente atividade contra a grande maioria das enterobactérias, incluindo *Klebsiella pneumoniae* produtora de betalactamase de espectro estendido e contra alguns bacilos gram-negativos não fermentadores, como *Acinetobacter spp.* e *Stenotrophomonas maltophilia*, além da atividade contra bactérias anaeróbias, incluindo o grupo *Bacteroides fragilis* e o *Clostridium difficile* (ANVISA, 2014).

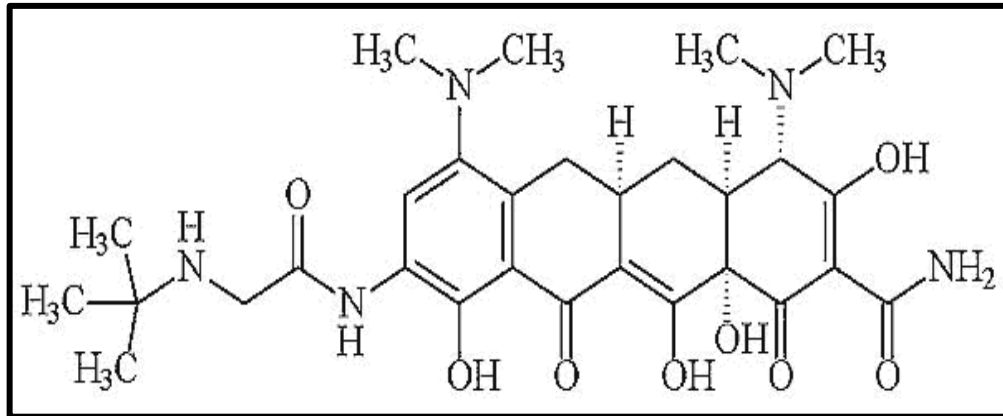


Figura 11: estrutura química da Tigeciclina.

(Fonte: <http://www.medicamentos.com.mx/DocHTML/29934.htm>)

Pode-se dizer que este antimicrobiano é uma evolução das tetraciclinas já que ele é resistente aos seus dois principais mecanismos de resistência: a proteção ribossômica e o efluxo (ANVISA, 2014).

4.4.1.2 Vancomicina

A Vancomicina (Figura 12) e a Teicoplanina ainda são antimicrobianos de primeira escolha para infecções causadas por bactérias gram-positivas, embora ultimamente enterococos e estafilococos tenham apresentado resistência a glicopeptídeos. Da mesma maneira que os antibióticos penicilínicos, a vancomicina afeta o metabolismo de construção da parede celular das bactérias. Para tanto, ela liga-se na porção terminal D-Ala-D-Ala de um pentapeptídeo encontrado em precursores de peptidoglicano, interferindo na etapa de transpeptidação (SILVEIRA, 2006).

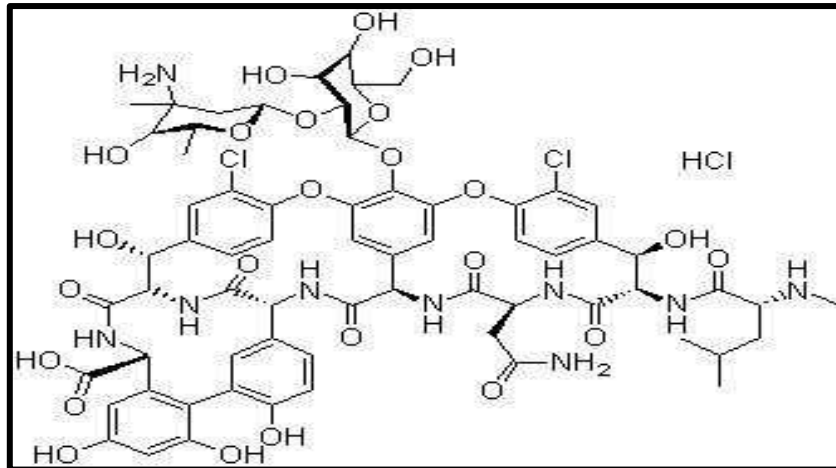


Figura 12: Estrutura química da Vancomicina.

Fonte: <http://portuguese.alibaba.com/product-gs/vancomycin-hydrochloride-cas-1404-93-9-745805528.html>

A resistência bacteriana à vancomicina ocorre através da modificação genética em microrganismos, que como resultado passam a sintetizar o depsipeptídeo D-Ala-D-Lac ao invés do dipeptídeo D-Ala-D-Ala. A modificação do aminoácido terminal D-alanina por D-lactato introduz uma interação eletrostática repulsiva no lugar da ligação de hidrogênio. Em consequência, a afinidade da vancomicina com a camada de peptidoglicano diminui em um fator superior a 1000 vezes (SILVEIRA, 2006).

Para superar a resistência bacteriana frente à vancomicina e a outros antibióticos glicopeptídicos foram inicialmente concentradas as pesquisas na obtenção de novas substâncias possuindo alta afinidade pela porção terminal D-Ala-D-Ala e modificada D-Ala-D-Lac presentes, respectivamente, em bactérias susceptíveis e resistentes à vancomicina, a fim de impedir a biossíntese do peptidoglicano e bloquear a construção da parede celular. Desta forma, diversos produtos naturais, sintéticos e semissintéticos têm sido identificados como potenciais agentes antimicrobianos devido à elevada afinidade por modelos de peptidoglicano contendo unidades terminais D-Ala-D-Ala ou D-Ala-D-Lac (SILVEIRA, 2006).

4.4.1.3 Oxazolidinonas

A linezolida (Figura 13) pertence a uma nova classe de antimicrobianos chamada de oxazolidinonas que atuam na fase tardia da síntese proteica, ela age ligando-se à subunidade 50S do ribossomo e impede o processo de translocação. Ela tem uma atividade significativa contra bactérias gram-positivas, incluindo aquelas com perfil de multirresistência a fármacos, como espécies resistentes às penicilinas, cefalosporinas e vancomicina. Nesse sentido, tem um papel importante no tratamento de *Enterococcus sp* resistentes à vancomicina e de *Staphylococcus aureus* resistentes à metilina (CAEIRÃO, 2004).

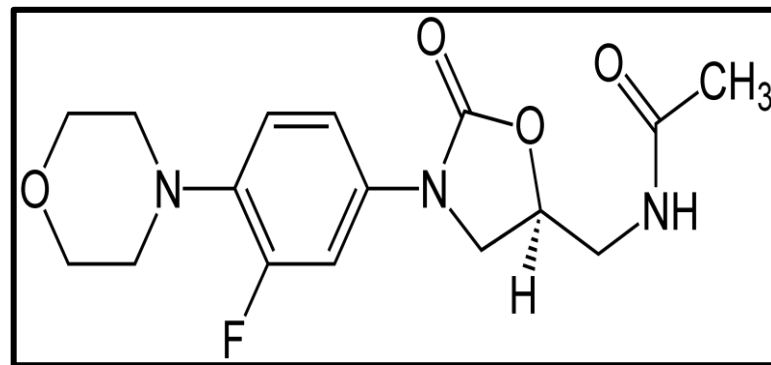


Figura 13: Estrutura química da Linezolida (Fonte: <http://pt.wikipedia.org/wiki/Linezolida>)

4.4.1.4 Antramicina

A antramicina (Figura 14) é uma substância tricarbocíclica pertencente à classe dos policetídeos, e a sua estrutura química única poderia levar ao desenvolvimento de uma nova classe de antibióticos (SANTOS, 2013). Este antimicrobiano foi produzido a partir do microrganismo *Streptomyces halstedii*.

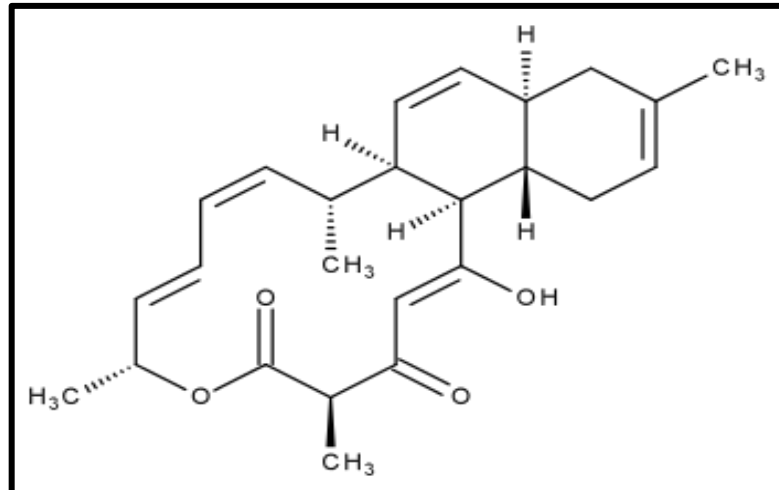


Figura 14: Estrutura química da antracimicina (Fonte: <http://www.microbiologia.ufrj.br/informativo/novidades-sobre-microbiologia/594-antracimicina-futuro-prototipo-de-uma-nova-classe-de-agentes-antimicrobianos>).

A antracimicina apresentou potente atividade inibitória contra *Bacillus anthracis*. Este microrganismo é o agente etiológico do carbúnculo hemático, também conhecido como antraz (SANTOS, 2013).

A antracimicina também foi capaz de inibir o crescimento de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (methicillin-resistant *S. aureus* – MRSA) Esta bactéria é responsável por infecções primárias da corrente sanguínea, infecções de pele e tecidos moles e infecções no trato respiratório inferior. Além das meticilinas resistentes a antracimicina também foi capaz de inibir outros patógenos gram-positivos, tais como *Enterococcus faecalis* e *Streptococcus pneumoniae*. Por outro lado, este fármaco se mostrou pouco efetiva contra bactérias gram-negativas. A síntese de um análogo da antracimicina, a dicloro-antracimicina, demonstrou que a adição de cloro à estrutura aumentou a habilidade do composto em penetrar na parede celular de bactérias gram-negativas. A dicloro-antracimicina foi ativa contra *Haemophilus influenzae*, *Burkholderia thailandensis*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa* (SANTOS, 2013).

4.4.1.6 Gemifloxacina

É uma fluoroquinolona sintética, e se mostra mais potente contra bactérias gram-positivas quando comparada com as fluoroquinolonas. Como as demais fluoroquinolonas, gemifloxacina (Figura 16) é extremamente ativa contra *Haemophilus influenzae* e contra os três principais organismos responsáveis por pneumonia atípica: *C. pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Legionella pneumophila*. É cerca de 8 a 16 vezes mais potente que gatifloxacina e cerca de 32 vezes mais potente que levofloxacina contra pneumococo (ANVISA, 2014).

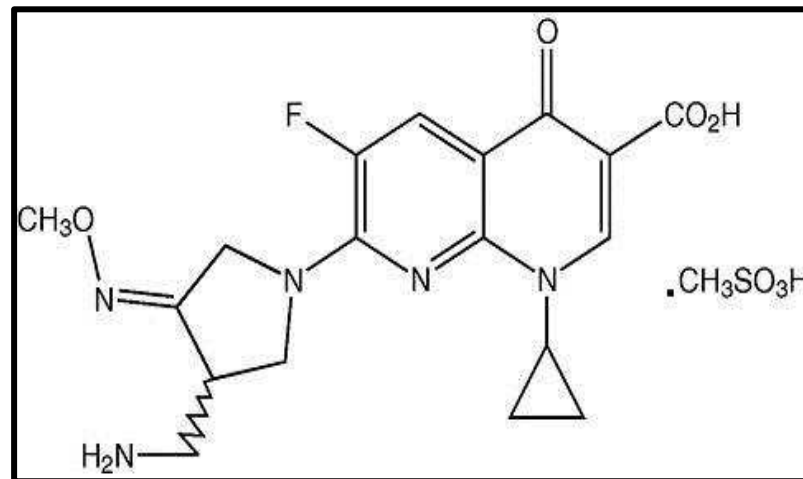


Figura 16: Estrutura química da Gemifloxacina. (Fonte: http://www.wikidoc.org/index.php/Gemifloxacin_description)

A gemifloxacina inibe a síntese de DNA através da inibição simultânea da DNA-girase e da topoisomerase IV (ANVISA, 2014).

Quadro 1: Micoorganismos resistentes e alternativas terapêuticas para superar a resistência.

| Antimicrobiano (Classe) | Microrganismo Resistente | Mecanismo de Resistência | Alternativa Terapêutica | Referência |
|-------------------------|--|---|---|---------------------------------|
| B-lactâmicos | <i>Haemophilis influenza</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Clostridium spp</i> <i>Klebsiella pneumonia</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | β -Lactâmases | Inibidores de B-lactamases (Sulbactam, Ácido clavulânico e Tazobactan) | (BAPTISTA, 2013) |
| Aminoglicosídeos | <i>Staphylococcus</i> <i>Enterococcus</i> | Modificação enzimática. | - | (ANVISA, 2007) |
| Quinolonas | <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumonie</i> | Resistencia mediada por plasmídeos. | Gemifloxacina - nova fluoroquinolona sintética. | (ANVISA, 2007) |
| Glicopeptídeos | <i>Staphylococcus</i> <i>Enterococcus</i> | Alteração do local de ação. | Substância que possuem alta afinidade pela poção D-ala-D-ala. (Daptomicina) | (CAEIRÃO, 2004; SILVEIRA, 2006) |
| Clorafenicol | <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | Produção de enzimas que degradam ou inativam o fármaco (clorafenicol acetil transferase). | Antramicina | (SANTOS, 2013) |
| Eritromicina | <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> | Modificação da subunidade 50S da proteína decorrente de mutação. | - | (ANVISA, 2007) |
| Tetraciclínas | <i>Proteeae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | Bomba de efluxo | Tigeciclina | (ANVISA, 2007) |

5. Conclusões

De acordo com a revisão realizada pode-se concluir que:

- A resistência aos antimicrobianos ocorre quando o microrganismo adquiriu a capacidade de crescer in vitro em presença da concentração que esse fármaco atinge no sangue, ou seja, o conceito é dose-dependente. Pode ocorrer de forma natural ou adquirida
- O uso inadequado de antimicrobianos acarreta em uma seleção natural fazendo com que passem a predominar as cepas mais resistentes ao antibiótico, tornando assim o tratamento mais difícil, caro e podendo causar efeitos colaterais.
- Vários mecanismos são desenvolvidos pelos microrganismos para resistirem aos antimicrobianos como, por exemplo: bomba de efluxo, alteração da permeabilidade, mecanismos enzimáticos, alteração do local de ação, resistência mediada por plasmídeos entre outros.
- O desenvolvimento de um novo antimicrobiano é complicado, pois é muito caro e demanda anos de pesquisas. Mais comumente, o que ocorre são modificações estruturais nas moléculas já existentes sendo a criação de uma nova classe uma situação mais excepcional.
- Segundo a literatura fármacos foram desenvolvidos mais recentemente para combater a resistência bacteriana entre eles estão a: Linezolida, Daptomicina, Gemifloxacina, Tigeciclina e Antramicina. No caso da Vancomicina foram feitas adaptações na molécula já existente pra combater a resistência adquirida.

REFERÊNCIAS

ANVISA. **Manual de Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. Módulo 3: Principais Síndromes Infecciosas/Agência Nacional de Vigilância Sanitária.**– Brasília: Anvisa, 2013.

ANVISA. **Antimicrobianos - principais grupos disponíveis para uso clínico**, 2007. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controlere/rede_rm/cursos/rm_controlere/opas_web/modulo1/novos_antimicrobianos.htm Acesso em 28 de Setembro de 2014.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Gram-negativos - resistência aos antimicrobianos**, 2007 Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controlere/rede_rm/cursos/rm_controlere/opas_web/modulo3/gramn_lacta2.htm Acesso em 25 de Setembro de 2014.

ANVISA. **RESOLUÇÃO-RDC Nº 20, DE 5 DE MAIO DE 2011** Dispõe sobre o controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição, isoladas ou em associação. 2011.

BAPTISTA M. G. F. M. **Mecanismos de Resistência aos Antibióticos**. Dissertação de mestrado, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia-Faculdade de Ciências e Tecnologias da Saúde, Lisboa 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Doenças infecciosas e parasitárias : guia de bolso / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – 5. ed. amp,** – Brasília : Ministério da Saúde, 2005.

CAEIRÃO J. et, al. **Novos Antimicrobianos: realidade e perspectivas**. NewsLab - edição 66 – 2004.

CANTO, E. L.. **Bactérias resistentes a antibióticos: como surge tal resistência?** Ciências naturais, aprendendo com o cotidiano. Edição para professores Número 30. Editora Moderna. 2010.

CRUZ, E. C. et, al, **Perfil da assistência prestada por profissionais de saúde aos pacientes que fazem uso de antibióticos em dois municípios do estado do Paraná** , Departamento de Ciências Farmacêuticas –Faculdades Integradas de Ourinhos -FIO/FEMM 2012.

DANIELSKI, L. G. **Novos Antimicrobianos e Resistência Microbiana**. Disponível em: <http://www.portaleducacao.com.br/farmacia/artigos/14448/novos-antimicrobianos-e-resistencia-microbiana> Acesso em 27 de Setembro de 2014.

DECLOUR, A. Outer Membrane Permeability and Antibiotic Resistance. National Institutes of Health. 1749 (5), 808-816. 2009.

DORIGON I. **Perfil de sensibilidade de isolados de *Escherichia coli* em amostras de infecções do trato urinário obtidas de pacientes atendidos no município de Guaraciaba-**

SC no período de julho a setembro de 2009. Trabalho de Monografia, Universidade Comunitária da região de Chapecó. Chapecó – SC, 2009.

DZIDIC, S., SUSKOVIC, J., KOS, B., .**Antibiotic resistance Mechanisms in Bacteria: Biochemical and Genetic Aspects.** Food Technology Biotechnology. 2008.

FIO F.S.D. Et. al **Resistência bacteriana.** Trabalho realizado na Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp-SP) – 2008.

GUIMARÃES, D. O. et. al. **Antibióticos: Importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes.** *Quim. Nova*, Vol. 33, No. 3, 667-679, 2010.

GURGEL, T.C.; CARVALHO, W.S. **A assistência Farmacêutica e o aumento da Resistência Bacteriana aos Antimicrobianos.** *Lat. Am. J. Pharm.* 27 (1): 118-23 (2008). Disponível em: <http://www.latamjpharm.org/> Acesso em:29/10/2014.

JACOB, S. T. **Associação entre consumo de antimicrobianos e multirresistência bacteriana em centro de terapia intensiva de hospital universitário brasileiro, 2004-2006.** Dissertação de mestrado. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2008.

MANTILLA, S. P. S. et.al. **Resistência antimicrobiana de bactérias do gênero *Listeria spp.* isoladas de carne moída bovina.** *Braz. J. vet. Res. anim. Sci.*, São Paulo, v. 45, n. 2, p. 116-121, 2008.

MAIA, E. C. P. **Tetraciclinas e glicilciclinas: uma visão geral.** *Quím. Nova* vol.33 no.3 São Paulo 2010

MARÍN, M.; GUDIOL. F.; **Antibióticos betalactâmicos.** *Journal Enfermedades Infecciosas Y Microbiologia Clínica*, v.21, n. 1, p. 42 – 55. 2003.

MARTINS, P. **Epidemiologia das Infecções em centro de terapia intensiva de adulto,** [tese] Belo Horizonte (MG): Universidade de Minas Gerais na área de Medicina Tropical; 2006.

MAYER G.. **Antibióticos – síntese de proteínas, síntese de ácidos nucleicos e metabolismo.** Disponível em: http://pathmicro.med.sc.edu/portuguese/chapter_6_bp.htm Acesso em: 10 de Novembro de 2014.

MELO, V. V.; DUARTE, I. P.; SOARES, A. Q. **Guia Antimicrobianos /** Vivianne Vieira de Melo; Izabel de Paula Duarte; Amanda Queiroz –1.ed. -Goiânia, 2012.

MOTA L. M. et.al. **Uso racional de antimicrobianos.** Simpósio: Condutas em enfermagem de clínica médica de hospital de média complexidade - *Parte 1* Capítulo VIII, Ribeirão Preto 2010.

NICOLINI, P. et al. **Fatores relacionados à prescrição médica de antibióticos em farmácia pública da região Oeste da cidade de São Paulo.** *Ciênc. saúde coletiva*, Rio de Janeiro, 2010.

OLIVEIRA F. B. M., et al. **Uso indiscriminado de antibióticos e resistência microbiana: uma reflexão no tratamento das infecções hospitalares.** *Revista Interdisciplinar NOVAFAPI*, Teresina. v.4, n.4, Out/Nov/Dez, 2011.

OMS, Organização Mundial de Saúde. Dia Mundial da Saúde, – 7 de Abril de 2011. Disponível em: <http://www.who.int/world-health-day/2011/es/> Acesso em: 20 de Setembro de 2014.

POTOSKI BA, M. J.E, G.. **Clinical Failures of Linezolid and implications for the Clinica Microbiology Laboratory. Emerging Infections Diseases**, 8 (12): 1519-1520, 2002.

REVISTA INTERDISCIPLINAR /Faculdade NOVAFAPI. Coordenação de Pesquisa e Pós-Graduação. -- v.4, n. 4, 2011.Teresina: Faculdade NOVAFAPI, 2011.

ROSA, J. L .N. **Antibióticos, bases, conceitos e fundamentos essenciais para o profissional da Saúde**. Trabalho de conclusão de curso. Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC. Criciúma – 2011.

RICE L., BONOMO, R. (2005). **Genetic and Biochemical mechanisms of bacterial**. Em Viçlor Lorian, M. D. (Eds), *Antibiotics in Laboratory Medicine* (5ª ed., pp. 441-476). Nova Iorque.

RODRIGUES, D. F; BERTOLDI A. D. **Perfil da utilização de antimicrobianos em um hospital privado** Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1413-81232010000700033&script=sci_arttext Acesso em 23 de Outubro de 2014. 2010.

SANTOS N. Q. **A resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar**. Texto contexto - enferm. vol.13 no.sp. Florianópolis 2004.

SANTOS, O. C. S. **Antracimicina: futuro protótipo de uma nova classe de agentes antimicrobianos?**, 2013 Disponível em: <http://www.microbiologia.ufrj.br/informativo/novidades-sobre-microbiologia/594-antracimicina-futuro-prototipo-de-uma-nova-classe-de-agentes-antimicrobianos> Acesso em 27 de Setembro de 2014.

SHAB, S.N; et, al; **A survey of prescription errors in general practice**. The Pharmaceutical Journal, v. 267, p. 860-862, 2001.

SILVA J. L. et al. **A prescrição medicamentosa nas unidades do Programa de Saúde da Família no município de Imperatriz –MA**. SCIENTIA PLENA VOL. 9, NUM. 10 2013.

SILVA, D.. **Atividade antimicrobiana do conocarpano e seus derivados análogos frente a cepas resistentes de *Staphylococcus aureus***. Trabalho de mestrado. Universidade do Vale do Itajaí. Itajaí 2007.

SILVA, S. M. **Avaliação de prescrições em Farmácia Comunitária Universitária** / Sergio Marcos da Silva. – Araraquara, 2012

SILVEIRA G. P. et.al. **Estratégias utilizadas no combate a resistência bacteriana** *Quim. Nova*, Vol. 29, No. 4, 844-855, 2006

SOUZA, A. M. **Emergência e disseminação de Enterococo Resistente à Vancomicina em Hospital Universitário no Centro Oeste do Brasil**. Dissertação de mestrado. Universidade Federal de Goiás, 2013

STIVAL, R. S. M. et.al. **Princípios da Antibioticoterapia**. Disponível em: <http://infetopedia.com/antibioticos/principios-da-antibioticoterapia> Acesso em: 10 de Novembro de 2014.

TEIXEIRA, M.. D. S. **Antibioticoterapia: visão do paciente quanto aos riscos da automedicação – levantamentos de dados em uma farmácia de bairro no município de araranguá – SC**. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC. Criciúma, 2012.

TENOVER, F. C. **Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria**. The American Journal of the Medicine, v.119, n.6A, p S3-S10, 2006.

TORTORA, G.T. et al. **Microbiologia**. 6a ed. Porto Alegre: Artes Médicas Sul, 2000.

TRABULSI, L. R. ALTERTHUM, F. **Microbiologia**. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2005.

VILELA, M. A. **Caracterização molecular de isolados bacterianos apresentando mecanismos de resistência a antimicrobianos que atuam na parede celular /Marinalda Anselmo Vilela.–Recife: O Autor, 2009.132 f., il., fig., tab.Tese (doutorado)–Universidade Federal de Pernambuco. CCB. Departamento de Genética, 2009.**

WARKENTIN, P. L.. **Medicamentos vencidos devem ser descartados. Mas onde?** Disponível em: <http://sustentabilidade.allianz.com.br/?2053/medicamentos-vencidos-devem-ser-descartados-mas-onde> 07 de fevereiro de 2013. Acesso em 11 de novembro 2014.