



FACULDADE DE PINDAMONHANGABA

**Maíra Tatiane Rodrigues Pedroso
Maria Angélica de Toledo Batista**

**USO INDISCRIMINADO DE ANTIBIÓTICOS E
RESISTÊNCIA BACTERIANA**

**Pindamonhangaba – SP
2013**



FACULDADE DE PINDAMONHANGABA

**Maíra Tatiane Rodrigues Pedroso
Maria Angélica de Toledo Batista**

**USO INDISCRIMINADO DE ANTIBIÓTICOS E
RESISTÊNCIA BACTERIANA**

Monografia apresentada como parte dos requisitos para a obtenção do Diploma de Bacharel pelo Curso de Farmácia da Faculdade de Pindamonhangaba.

Orientador: Prof. Dr^a Silvia Maria Querido Matheus

**Pindamonhangaba – SP
2013**



FACULDADE DE PINDAMONHANGABA

MAÍRA TATIANE RODRIGUES PEDROSO
MARIA ANGÉLICA DE TOLEDO BATISTA

USO INDISCRIMINADO DE ANTIBIÓTICOS E RESISTÊNCIA BACTERIANA

Monografia apresentada como parte dos
requisitos para obtenção do Diploma de
Bacharel pelo Curso Farmácia da
Faculdade de Pindamonhangaba

Data: _____

Resultado: _____

BANCA EXAMINADORA

Prof . _____ Faculdade de Pindamonhangaba

Assinatura _____

Prof . _____ Faculdade de Pindamonhangaba

Assinatura _____

Prof . _____

Assinatura _____

DEDICATÓRIA

Dedicamos este trabalho aos nossos pais,
pela compreensão, apoio e contribuição para
nossa formação acadêmica, pelos incentivos
para realização dos nossos ideais, encorajando-nos
a enfrentar todos os momentos difíceis da vida.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Deus, pela coragem e conforto nos momentos difíceis que enfrentamos durante esta caminhada e por permitir que tudo isso viesse a ocorrer.

Agradecemos aos nossos pais por todo carinho, incentivo e dedicação.

Agradecemos a nossa orientadora prof^a Silvia Querido, pela orientação dada na elaboração do trabalho e por sempre estar disposta a transmitir seu conhecimento.

Aos demais professores que contribuíram para a nossa formação.

A todos os colegas da graduação, que compartilharam durante todos esses anos as dificuldades e alegrias.

A todos aqueles que de alguma forma estiveram e estão próximos de nós, e que fizeram parte desta jornada.

Os vícios entram na composição da virtude assim como os venenos entram na composição dos remédios. A prudência mistura-os e atenua-os, e deles se serve utilmente contra os males da vida.

François La Rochefoucauld

RESUMO

Apesar do surgimento e da disponibilização de antimicrobianos eficazes, as doenças infecciosas ainda acarretam expressiva morbidade e mortalidade em todo mundo. Uma das causas de tal situação consiste no surgimento e na disseminação de resistência microbiana, que tende a aumentar mediante uso indiscriminado de antimicrobianos. Este sério problema afeta a saúde individual e coletiva, sendo real preocupação nos que lidam com a saúde pública. Muitas razões movem os prescritores a recomendar abusivamente os antibióticos. A grande disponibilidade desses medicamentos, acompanhada de grande publicidade, acentua o uso abusivo. Com isso se mantêm ou agravam as doenças infecciosas, aparecem mais reações adversas, usam-se alternativas antimicrobianas mais onerosas e se produzem mais hospitalizações. Com uso irracional de antibióticos, o desenvolvimento de futura resistência é fácil de prever por ser inevitável. A antibioticoterapia apropriada significa não usar antimicrobianos na ausência de indicação, nem em esquema errado ou por tempo demasiado. Ao escolher um antibiótico, os prescritores devem preocupar-se com os interesses presentes e futuros dos pacientes. O profissional farmacêutico tem plena capacidade para atuar em diversas frentes de combate a este problema de saúde que assola toda população indiscriminadamente, como integrar o corpo de multiprofissionais da saúde na seleção dos medicamentos; na busca de novas alternativas na indústria de medicamentos, visando suplantar a resistência, a informação é um dos fatores determinantes no controle desta causa.

Palavras-chaves: resistência bacteriana, antibióticos, mecanismos de resistência, uso racional de medicamentos.

ABSTRACT

Despite the emergence and availability of effective antimicrobials, infectious diseases still cause significant morbidity and mortality worldwide. One of the causes of such a situation is the emergence and spread of microbial resistance, which tends to increase by indiscriminate use of antimicrobials. This problem seriously affects the individual and collective health, with real concern in dealing with public health. Many reasons to move prescribers recommending abused antibiotics. The wide availability of these drugs, accompanied by great publicity, highlights the abuse. With that keeps or aggravate infectious diseases appear more adverse reactions, alternative antimicrobial use are more expensive and produce more hospitalizations. With irrational use of antibiotics, the development of future resistance and easy to predict because it is inevitable. The antibiotic therapy appropriate antimicrobial use means not failing any indication, or in wrong schema or for too long. When choosing an antibiotic, prescribers should be concerned with the interests of present and future patients. The pharmacist has full capacity to act on several fronts to combat this health problem plaguing the whole population indiscriminately, how to integrate multi-professional health body in the selection of drugs; the search for new alternatives in the pharmaceutical industry, aiming to supplant resistance, information is one of the determining factors in controlling this issue.

Key words: bacterial resistance, antibiotic resistance mechanisms, rational drug use.

SUMÁRIO

1)INTRODUÇÃO.....	10
2)MÉTODO.....	12
3)REVISÃO DA LITERATURA.....	13
3.1Uso indiscriminado de antibióticos e Resistência Bacteriana: fatores de influência se considerar.....	13
3.2 Mecanismos de resistência bacteriana.....	15
3.2.1 Bomba de efluxo.....	17
3.2.2 Alteração do sítio de ação.....	18
3.2.3. Alteração da permeabilidade da membrana.....	19
3.2.4. Inativação enzimática.....	19
3.3 Microrganismos e seus mecanismos de resistência.....	20
3.3.1 <i>Staphylococcus aureus</i>	20
3.3.2 <i>Streptococcus pneumoniae</i>	21
3.3.3 <i>Enterococcus spp</i>	21
3.3.4 <i>Escherichia / Klebsiella</i>	21
3.4 Microrganismos resistentes à Vancomicina.....	22
4)CONCLUSÃO.....	23
5)REFERÊNCIAS.....	24

1 INTRODUÇÃO

Apesar do surgimento e da disponibilização de antimicrobianos eficazes, os microrganismos continuam adquirindo resistência a estes, dificultando o tratamento, acarretando expressiva morbidade e mortalidade em todo mundo. Uma das causas de tal situação consiste no surgimento e na disseminação de resistência microbiana, que tende a aumentar com o uso indiscriminado de antimicrobianos. Este sério problema afeta a saúde individual e coletiva, sendo real preocupação dos que lidam com a saúde pública. ¹

Atualmente ainda são encontrados muitos problemas devidos ao uso inadequado de medicamentos. Nesta direção, podemos destacar os seguintes fatos: 15% da população consomem mais de 90% da produção farmacêutica; 25-70% do gasto em saúde nos países em desenvolvimento correspondem a medicamentos, comparativamente a menos de 15% nos países desenvolvidos; 50-70% das consultas médicas geram uma prescrição medicamentosa; 50% de todos os medicamentos são prescritos, dispensados ou usados inadequadamente; 75% das prescrições com antibióticos são errôneas; 53% de todas as prescrições de antibióticos nos Estados Unidos da América do Norte são feitas para crianças de 0 a 4 anos; somente 50% dos pacientes, em média, tomam corretamente seus medicamentos; Cresce constantemente a resistência da maioria dos microrganismos causadores de enfermidades infecciosas prevalentes e a metade dos consumidores compram medicamentos para tratamento de um só dia. ²

A promoção do uso racional de antimicrobianos neste contexto é fundamental, já que infecções causadas por bactérias comunitárias resistentes são de mais difícil tratamento e se associam a maior morbidade. O crescimento no número de pacientes imunocomprometidos e com patologias complexas tratados em domicílio facilita a disseminação na comunidade de bactérias multirresistentes originárias dos hospitais. Há provas, cada vez mais irrefutáveis, de que o uso inadequado de antimicrobianos é o principal responsável pela seleção de resistência. ³ Sendo em nível hospitalar que a utilização exagerada de antimicrobianos é mais preocupante, estando diretamente associada ao aparecimento de cepas de bactérias resistentes a diversos antimicrobianos, com consequências diretas no prognóstico do paciente e no custo da internação. ⁴

A prevalência das infecções e o conseqüente consumo dos medicamentos para tratá-las acarretam muitos erros de prescrição, relacionados à incerteza diagnóstica e desconhecimento

farmacológico. Há problemas de indicação, seleção e prescrição de antimicrobianos. Há ainda o uso de antibióticos como medicamentos sintomáticos, e é comum o não reconhecimento de que antimicrobianos são medicamentos específicos e, portanto, só eficazes para determinados agentes infecciosos.¹

É necessário definir o impacto global do problema da resistência sobre mortalidade, morbidade e custos com a saúde, já que a resistência bacteriana afeta não só a saúde da população, como o sistema de saúde, pois o custo anual de internações devido a infecções bacterianas gera um grande impacto na economia. Medidas de contenção entre prescritores, dispensadores e público são fundamentais para diminuir a frequência da resistência bacteriana.¹

A resistência bacteriana é uma preocupação mundial, sendo objeto das mais atuais publicações sobre antimicrobianos. Estes constituem os únicos medicamentos que influenciam não apenas o paciente em tratamento, mas todo o ecossistema onde ele está inserido, com repercussões potenciais profundas.¹

O objetivo desse trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica sobre o uso indiscriminado de antibióticos, elucidar sobre os mecanismos de resistência bacteriana e o impacto na saúde pública.

2 MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura descritiva de cunho exploratório, de caráter bibliográfico, o qual permite o investigador aumentar sua experiência em torno de um determinado tema e com base neste estudo elaborar possíveis soluções e dar nova perspectiva ao problema em questão. Foi realizada uma pesquisa bibliográfica utilizando assuntos relacionados a antibióticos, resistência bacteriana, uso racional de medicamentos e dispensação, para selecionar os artigos. Foram incluídos no estudo artigos originais e de revisão publicados, além de livros e legislações vigentes relacionados ao tema.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Uso indiscriminado de antibióticos e Resistência Bacteriana: fatores de influência a se considerar

Dentre os fenômenos que estão definitivamente vinculados à emergência da resistência bacteriana, está o uso abusivo e indiscriminado de fármacos antimicrobianos. A introdução dos antibióticos na terapêutica representou um grande avanço para a saúde pública, entretanto a utilização desses produtos de forma crescente na prevenção e tratamento de doenças tanto no homem quanto em animais favoreceu a seleção de microrganismos resistentes e o aumento de internações hospitalares em decorrência de efeitos adversos. A prescrição, dispensação e utilização de antibióticos têm sido foco de discussão dos profissionais e dos órgãos regulamentadores de saúde no mundo todo, devido ao impacto da utilização desses produtos na saúde individual, coletiva e do meio ambiente.⁵

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS/2001), as infecções causam 25% das mortes em todo o mundo e sendo 45%, nos países menos desenvolvidos, mais de 50% das prescrições se mostram inapropriadas, 2/3 dos antibióticos são usados sem prescrição médica em muitos países, 50% dos consumidores compram o medicamento para um dia, 90% compram-no para período igual ou inferior a três dias, e mais de 50% do orçamento com medicamentos são destinados aos antimicrobianos.¹ Os antibióticos são geralmente utilizados para melhorar uma infecção específica e têm como finalidade eliminar ou inibir o crescimento bacteriano a sua utilização em situações terapêuticas para as quais não estão indicados tem um elevado impacto no aumento do aparecimento de bactérias resistentes com consequências importantes na redução da eficácia dos mesmos, no aumento da necessidade de consultas médicas, exames complementares de diagnóstico, prescrição de medicamentos adicionais e mesmo de internação hospitalar.⁶

O uso de medicamentos é influenciado por vários fatores como: as expectativas dos próprios pacientes quando procuram assistência; a crença popular em que os medicamentos constituem-se em meios eficazes de aquisição de saúde; a indústria farmacêutica que possui estratégias extremamente eficazes de persuasão no que se refere à necessidade do uso de seus produtos.⁷ De todos os fatores que têm influência no aparecimento de resistências bacterianas o consumo global de antibióticos é o mais significativo, porém outros fatores podem contribuir para o aparecimento de resistência aos antibióticos, designadamente, a automedicação, que leva ao uso incorreto da dose de antibiótico; a prescrição muitas vezes

desnecessária ou incorreta; e a disseminação de bactérias multirresistentes, sobretudo em ambientes hospitalares devido essencialmente à deficiente higiene das mãos do pessoal de saúde, à transferência de doentes entre hospitais com a importação de cepas multirresistentes e às repetidas transferências de doentes colonizados e ou infectados entre o hospital e os lares de acolhimento.⁶

Outros fatores a considerar relacionam-se com a estrutura demográfica da população e a sua distribuição por idades: indivíduos com idade inferior ou igual há 14 anos e superior ou igual há 65 anos são potencialmente maiores consumidores de antibióticos. Já os indivíduos que residem em meios rurais registram consumos de antibióticos inferiores aos registrados nas zonas urbanas. Contudo o consumo de antibióticos é influenciado pelas características específicas de cada região, designadamente, a população residente, o número de habitantes por médico e o meio rural e urbano.⁶

Cerca de 80% das infeções das vias respiratórias são de origem viral, não se justificando, por isso, terapêutica antibiótica. Contudo, o consumo de antibióticos aumenta, consideravelmente, nos meses mais frios e quando se verificam picos de síndrome gripal. Estes medicamentos não são adequados para tratamento de infeções virais e, em muitos casos podem ser mais prejudiciais do que benéficos. Em relação à automedicação, o uso de antibióticos para o tratamento de patologias desconhecidas e inadequadas é excessivo, cerca de 20% de jovens universitários utilizam antibióticos para o tratamento de constipações e gripes e cerca de 7% utilizam estes fármacos para o tratamento de diarreias. A automedicação associada aos aspectos já mencionados são responsáveis, em grande parte, pela resistência bacteriana, um problema de saúde pública, muita vezes reflexo da assistência prestada ao usuário de antibióticos que é insuficiente.⁵

O uso inadequado de antimicrobianos foi se tornando comum, porém desastroso a longo prazo. Tais medicamentos devem ter um uso cuidadoso para evitar a resistência microbiológica com intuito de proteger, assim, o futuro da humanidade de infeções sem um tratamento efetivo.⁸ O aumento da resistência ocorre por adaptações biológicas, pelas quais o microrganismo desenvolve mecanismos de defesa contra a ação do antibiótico, e isso exige o desenvolvimento frequente de novas drogas, mais potentes e mais ativas.⁹

Os antibióticos estão entre os medicamentos mais prescritos em hospitais, responsáveis por 20% a 50% dos gastos com medicamentos. Estima-se que seu uso seja

inapropriado em cerca de 50% dos casos e vários estudos apontam os antibióticos como um dos grupos medicamentosos que mais causam efeitos adversos.¹⁰

Existem problemas de uso desnecessário de antibióticos e emprego do medicamento em dosagem inadequada. Durante o início do tratamento, o antibiótico causa alívio dos sintomas como dor e irritação, mascarando a doença. Isto ocorre após o uso das primeiras doses do medicamento, fato que muitas vezes motiva a interrupção do tratamento, permitindo a proliferação das bactérias e muitas vezes favorecendo a ocorrência de uma superinfecção. O usuário deve ser alertado sobre os efeitos colaterais esperados, uma vez que alimentos, bebidas e/ou outros fármacos podem interferir na biodisponibilidade do medicamento e comprometer a eficiência da terapêutica. Deve ser destacado o papel dos profissionais de saúde, sobretudo do farmacêutico, que deverá fazer as devidas orientações para que o paciente faça um bom uso do medicamento e conseqüentemente tenha êxito na sua terapêutica.⁵

O uso inadequado de antibióticos, além de gerar gastos desnecessários com a hospitalização de pacientes com reações adversas, também acarreta reações de hipersensibilidade. As reações alérgicas a medicamentos são efeitos adversos não decorrentes de propriedades toxicológicas conhecidas do fármaco, mas que resultam de reações imunológicas a ele ou a seus metabólitos. Isso pode ser parcialmente explicado pela exposição prévia dos indivíduos a produtos que contenham penicilina, tais como alimentos provenientes de animais tratados e/ou vacinas com antimicrobianos. Os antibióticos mais frequentemente prescritos, como a penicilina, são os responsáveis pela maior parte das alergias a medicamentos. Outro aspecto importante relacionado à utilização de antibióticos diz respeito a interações medicamentosas negativas, as quais foram identificadas em 8% das prescrições aviadas, acrescentando-se que em duas prescrições verificou-se mais de uma interação.⁵

3.2 Mecanismos de resistência bacteriana

O conhecimento do fenômeno da resistência a agentes físicos e químicos entre os microrganismos data do início da era microbiana. Ao descobrir a penicilina em 1929, Alexander Fleming foi o primeiro observador da resistência natural de micro-organismos aos antibióticos, descrevendo que cepas *Pseudomonas aeruginosa* não eram mais inibidas pelo antibiótico, como anteriormente o foram. A causa dessa resistência natural foi, pouco depois, descoberta por Abraham e Chain, que em 1940, um ano antes da primeira publicação sobre o uso clínico da penicilina, demonstraram em extratos de *Escherichia coli* uma enzima capaz de destruir a ação da penicilina, à qual denominaram penicilinase.¹¹

A utilização, abusiva ou não, dos antibióticos colaborou para o surgimento de cepas resistentes, o que, em termos práticos, significa que uma bactéria, antes sensível à ação de um determinado agente antimicrobiano, devido a diversos fatores, não é mais afetada por ele. O fenômeno da resistência bacteriana é complexo e tem causas variadas, pois, ao longo dos anos, as bactérias desenvolveram mecanismos capazes de diminuir ou mesmo inativar a ação dos fármacos. As cepas podem adquirir resistência por meio de mutações genéticas, produção de enzimas, alteração dos sítios receptores impedindo a absorção do fármaco ou, ainda, podem sintetizar proteínas que inibem a ação dos antibióticos. Na maioria das vezes, esta resistência ocorre quando o tratamento não é seguido de forma adequada como, por exemplo, no uso de subdoses, duração prolongada ou insuficiente dos medicamentos.¹²

A resistência pode ser natural, quando os genes de resistência fazem parte do código genético do microrganismo, ou adquirida, quando os genes de resistência não estão presentes no código genético do microrganismo, sendo a ele incorporados de diversas formas. A resistência adquirida pode ser originada em mutações que ocorrem no microrganismo durante seu processo reprodutivo e que resultam de erros de cópia na sequência de bases que formam o DNA. A outra origem da resistência, e a mais significativa, é a incorporação, por transferência horizontal ou vertical dos genes causadores do fenômeno da resistência.¹¹ A transferência horizontal de genes é um processo de aquisição de material genético entre bactérias da mesma espécie ou espécies diferentes.¹³

A resistência a antibióticos nas bactérias dissemina-se em três níveis:

a) A resistência hereditária as drogas é frequentemente carregada pelos plasmídeos, ou por pequenos segmentos de DNA denominados transposons que podem se transpor de uma região do DNA para outra. Os fatores R (fatores de resistência) são plasmídeos que transportam genes que conferem à célula hospedeira resistência a antibióticos, metais pesados ou toxinas celulares. Muitos fatores R contêm dois grupos de genes: fator de transferência de resistência (FTR) que inclui genes para replicação do plasmídeo e conjugação; e o r-determinante que possui genes de resistência e codifica a produção de enzimas que inativam certas drogas ou substâncias tóxicas.¹⁴

b) Por transferências de genes de resistência entre bactérias (geralmente plasmídeos): a transferência de genes de resistência entre bactérias da mesma espécie e de espécies diferentes tem importância fundamental na disseminação da resistência a antibióticos. Existem três mecanismos para transferências de genes: transformação, transdução ou conjugação e ainda por transposição.¹³

c) Por transferência de bactérias entre pessoas: a resistência em populações bacterianas pode ser transmitida de uma pessoa para outra através de bactérias, de uma bactéria para outra através de plasmídeos, ou de um plasmídeo para outro (ou para um cromossomo) através de transposons.⁴

Vários são os mecanismos de resistência que podem impedir a ação de antimicrobianos. Estes fármacos atuam através da inibição de processos essenciais para a multiplicação e sobrevivência da célula bacteriana, como a inibição da síntese proteica de ácidos nucleicos que impede a formação da parede celular e membrana citoplasmática. A resistência bacteriana é um mecanismo natural de defesa. Assim, para cada novo fármaco desenvolvido, em algum momento as bactérias irão desenvolver resistência.¹⁴

3.2.1 Bomba de efluxo

O bombeamento ativo de antimicrobianos do meio intracelular para o extracelular, isto é, o seu efluxo ativo, produz resistência bacteriana a determinados antimicrobianos. A resistência às tetraciclinas codificada por plasmídeos em *Escherichia coli* resulta deste efluxo ativo. A resistência às quinolonas está associada a hiperexpressão da bombas de efluxo.¹⁵ Esse mecanismo chamou a atenção da comunidade científica em torno de 1980, quando pesquisadores demonstraram esse mecanismo. A bactéria passa a produzir proteínas de membrana que funcionam como uma verdadeira bomba para tetraciclinas, bombeando ativamente a tetraciclina para fora da bactéria. Parecem existir ainda dois subtipos de sistemas de bombeamento; aquele dito "multi-drug-pump", ou seja, que bombeia inespecificamente várias drogas e um sistema específico para transporte de tetraciclina, muito comum em cepas de *Pseudomonas aeruginosa*. O fármaco não atinge concentrações intracelulares suficientes para promover inibição de síntese protéica ribossomal, pois quase instantaneamente é bombeada para fora da bactéria.¹⁶

A especificidade do antibiótico pode variar em função da bomba de efluxo. O aumento da síntese de proteínas é o principal responsável pela resistência antimicrobiana devido às várias mutações que ocorrem em seus repressores transcricionais. Tais mutações podem levar também a um aumento da eficiência do transporte dos antibióticos para o exterior da célula.¹⁴

Além de conferir resistência a β -lactâmicos, os sistemas de efluxo podem contribuir para a resistência intrínseca e adquirida de Gram-negativos a outros antimicrobianos, como tetraciclinas, fluoroquinolonas, cloranfenicol, e eritromicina. O sistema de efluxo é um

mecanismo comum dentre isolados de Gram-negativos, e a sua hiperexpressão associada a outros mecanismos pode contribuir para um fenótipo de multirresistência, restringindo as opções terapêuticas.¹⁵

3.2.2 Alteração do sítio de ação

A alteração do local-alvo de atuação de determinado antimicrobiano, de modo a impedir a ocorrência de qualquer efeito inibitório ou bactericida, constitui um dos mais importantes mecanismos de resistência. As bactérias podem adquirir um gene que codifica um novo produto resistente ao antibiótico, substituindo o alvo original. *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina e estafilococos coagulase-negativos adquiriram o gene cromossômico Mec A e produzem uma proteína de ligação da penicilina (PBP ou PLP) resistente aos β -lactâmicos, denominada 2a ou 2', que é suficiente para manter a integridade da parede celular durante o crescimento, quando outras PBPs essenciais são inativadas por antimicrobianos β -lactâmicos. Alternativamente, um gene recém-adquirido pode atuar para modificar um alvo, tornando-o menos vulnerável a determinado antimicrobiano. Assim, um gene transportado por plasmídeo ou por transposon codifica uma enzima que inativa os alvos ou altera a ligação dos antimicrobianos como ocorre com eritromicina e clindamicina.¹⁴

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 (topoisomerasas). Esta resistência ocorre gradualmente e de maneira acumulativa, ou seja, mutações simples no sítio principal de ação do fármaco são associadas a moderados graus de resistência, enquanto mutações adicionais no sítio primário e/ou secundário levam a alto grau de resistência. Em *E. coli* e *P. 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*).¹³

A alteração de PBPs é o principal mecanismo de resistência bacteriana aos β -lactâmicos nos cocos Gram-positivos e em algumas bactérias fastidiosas Gram-negativas, como *Neisseria gonorrhoeae*. Apesar de já ter sido demonstrado em amostras de *Haemophilus influenzae* e *Pseudomonas aeruginosa*, esse mecanismo é raro em bacilos Gram-negativos. A alteração do sítio de ação também ocorre em antimicrobianos aminoglicosídeos, através da alteração da subunidade 30S do RNA ribossomal.¹⁵

3.2.3. Alteração da permeabilidade da membrana

A resistência aos antibióticos é frequentemente associada à diminuição da permeabilidade que ocorre na membrana externa das bactérias Gram-negativas. O fluxo de moléculas para o interior da célula ocorre por características peculiares como carga, estrutura e dimensão e através de proteínas de membrana, as quais formam canais. Os antibióticos utilizam este percurso para atingir o interior da célula bacteriana ou o espaço periplasmático como é o caso dos antibióticos β -lactâmicos. Desta forma, a perda de função destas proteínas, pode efetivamente causar a diminuição da susceptibilidade a vários antibióticos. A permeabilidade limitada constitui uma propriedade da membrana celular externa de lipopolissacarídeo das bactérias Gram-negativas. A permeabilidade dessa membrana reside na presença de proteínas especiais, as porinas, que estabelecem canais específicos pelos quais as substâncias podem passar para o espaço periplasmático e, em seguida, para o interior da célula. A permeabilidade limitada é responsável pela resistência intrínseca dos bacilos Gram-negativos à penicilina, eritromicina, clindamicina e vancomicina e pela resistência de *Pseudomonas aeruginosa* ao trimetoprim. As bactérias utilizam esta estratégia na aquisição de resistência. Assim, uma alteração na porina específica da membrana celular externa de *P. aeruginosa*, pela qual o imipenem geralmente se difunde, pode excluir o antimicrobiano de seu alvo, tornando *Pseudomonas aeruginosa* resistente ao imipenem.¹⁵

3.2.4. Inativação enzimática

A inativação enzimática é um mecanismo frequentemente relacionado com a produção de diferentes tipos de enzimas, que neutralizam ou inibem os efeitos dos antimicrobianos. Este mecanismo ocorre através da produção de enzimas inativadoras do antibiótico, destruindo-o antes que alcance o sítio de ação. As principais enzimas conhecidas são as betalactamases e as aminoglicosidasas, produzidas por bactérias Gram-negativas e Gram-positivas.⁴ Outro mecanismo ocorre pela destruição do antibiótico (resistência a dalfopristina e penicilinas) onde enzimas catalisam a degradação do antibiótico ou modificam grupos funcionais farmacologicamente importantes presentes em sua estrutura, criando funções inativas para o reconhecimento molecular.¹⁷

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. Essas enzimas são codificadas em cromossomos ou sítios extracromossômicos através de plasmídeos ou transposons, podendo ser produzidas de modo constitutivo ou ser induzido. A resistência quase universal de *Staphylococcus aureus* à penicilina é mediada por uma β -lactamase induzível, codificada por plasmídeo. Foram desenvolvidos β -lactâmicos capazes de se ligarem irreversivelmente às β -lactamases, inibindo-as. Esses compostos (ácido clavulânico, sulbactam, tazobactam) foram combinados com as penicilinas para restaurar sua atividade, a despeito da presença de β -lactamases em estafilococos e hemófilos.¹⁴

Nas bactérias Gram-negativas, o papel das β -lactamases na resistência bacteriana é complexo e extenso. Verifica-se a presença de quantidades abundantes de enzimas; muitas delas inativam vários antimicrobianos β -lactâmicos, e os genes que codificam essas β -lactamases estão sujeitos a mutações que expandem a atividade enzimática e que são transferidos de modo relativamente fácil. Além disso, as β -lactamases de bactérias Gram-negativas são secretadas no espaço periplasmático, onde atuam em conjunto com a barreira de permeabilidade da parede celular externa, produzindo resistência clinicamente significativa a antimicrobianos. As β -lactamases de espectro estendido (ESBL), mediadas por plasmídeos, inativam as cefalosporinas de terceira geração e os monobactâmicos como ocorre em cepas de *Klebsiella pneumoniae*. As β -lactamases mediadas por cromossomos são produzidas em baixos níveis por *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* e outros bacilos Gram-negativos; quando esses microrganismos são expostos a antimicrobianos β -lactâmicos, são induzidos altos níveis de β -lactamases, produzindo resistência às cefalosporinas de terceira geração, cefamicinas e combinações de β -lactâmicos/ácido clavulânico ou sulbactam.¹⁵

3.3 Microrganismos e seus mecanismos de resistência.

3.3.1 *Staphylococcus aureus*

É considerado um patógeno frequentemente associado a infecções adquiridas na comunidade e no ambiente hospitalar. *S. aureus* resistente a metilina (MRSA): o mecanismo de resistência está relacionado à alteração de proteínas ligadoras de penicilina (PBP), fazendo com que a metilina tenha baixa afinidade pelo local de ligação na bactéria, a parede celular, e conseqüentemente, deixem de ser efetivos. *Staphylococcus aureus* resistente aos Glicopeptídeos (GRSA): investigações sugerem que este fenômeno pode ser mediado pelas

alterações na parede celular. *Staphylococcus aureus* resistente a Vancomicina (VRSA): a resistência é devida às alterações da estrutura do N-ácido acetilmurâmico e N-acetilglucosamina, que diminuem a afinidade pelo antibiótico.¹⁸

3.3.2 *Streptococcus pneumoniae*

Principal agente etiológico de infecções respiratórias adquiridas na comunidade (otites, sinusites e pneumonias). *Streptococcus pneumoniae* resistente a Penicilina (PRSP): a resistência a Penicilina resulta de alterações das PBPs, responsáveis pelo alongamento dos fragmentos de peptidoglicano que estruturam a parede celular. *Streptococcus pneumoniae* resistente a múltiplas drogas (DRSP): cepas que são intermediárias ou resistentes à Penicilina e a pelo menos uma outra classe.¹⁸

3.3.3 *Enterococcus spp*

Segundo agente etiológico mais isolado em infecções hospitalares. Resistência a ampicilina e penicilina – não beta-lactamase mediada: se deve a alterações nas PBPs, e resistência a ampicilina e penicilina – beta-lactamase mediada. Resistência a Aminoglicosídeos: resistência plasmídeo-mediada com aquisição de novos genes que codificam enzimas que promovem modificações nos Aminoglicosídeos. *Enterococcus* resistente a Vancomicina (VRE): associada a alterações na parede celular, algumas vezes por plasmídeos ou cromossomo-mediada.¹⁸

3.3.4 *Escherichia / Klebsiella*

Produtoras de beta lactamases de espectro ampliado (ESBL) – codificadas por plasmídeos. Plasmídeos são segmentos de DNA que se replicam de forma autônoma, e geralmente são encontradas várias cópias em uma célula. Geralmente eles carregam genes que não são essenciais para a célula, como por exemplo, os que carregam genes para resistência à antibióticos. São facilmente transferidos de uma bactéria a outra. Hidrolisa penicilinas, cefalosporinas (ceftriaxona, cefotaxima, ceftazidima) e aztreonam (monobactâmico).¹⁸

3.4 Microrganismos resistentes à Vancomicina

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. Esta resistência prolifera-se rapidamente através de transferência genética, atingindo algumas das principais bactérias Gram-positivas, como enterococos, estafilococos e estreptococos.

A última linha de defesa contra a ameaça do *Staphylococcus aureus* surgiu a partir da descoberta do antibiótico glicopeptídico vancomicina, isolado do fungo *Amycolatopsis orientalis* pelo grupo Eli Lilly, em 1956.

A vancomicina tornou-se quase uma lenda devido a sua excelente performance frente a cepas de *S. aureus* resistentes à meticilina, conhecidos por MRSA (“methicillin-resistant” *S. aureus*). Vancomicina é ativa primariamente contra cocos Gram-positivos, sendo também eficaz contra *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Clostridium difficile* e *Corynebacterium sp.*, mas não possui atividade contra bactérias Gram-negativas e micobactérias. Entretanto, esta supremacia começou a sofrer abalos com o aparecimento das primeiras cepas de enterococos resistentes à vancomicina, conhecidos por VRE (“vancomycin-resistant” enterococci).¹⁹

O enterococo resistente à vancomicina (VRE) é um dos principais patógenos causadores de infecções hospitalares, e atualmente sua presença é notável em infecções urinárias, infecções de sítio cirúrgico e bacteremias. A resistência à vancomicina é bem mais recente e ocorre basicamente pela produção de precursores de peptidoglicano na parede celular que se ligam pobremente à vancomicina, impedindo assim sua ação no bloqueio da síntese de parede celular.²⁰ Em consequência, a afinidade da vancomicina com a camada de peptidoglicano diminui em um fator superior a 1000 vezes. Cepas que são resistentes à vancomicina e teicoplanina são classificadas como VanA, já aquelas que são resistentes à vancomicina, mas sensíveis à teicoplanina, são classificadas como VanB. Existe ainda uma terceira categoria de cepas de enterococos resistentes classificados como VanC, apresentando resistência modesta frente a vancomicina a partir de efeitos ainda pouco elucidados.¹⁹

Desde seu isolamento inicial no Brasil em 1996, o enterococo resistente à vancomicina vem se tornando preocupação frequente dos epidemiologistas hospitalares pelo seu potencial de disseminação pelo contato, fazendo com que sejam implementadas medidas para evitar sua disseminação em ambiente hospitalar.²⁰

4 CONCLUSÃO

Ao longo desta monografia foram descritos os mecanismos de resistência existentes, quer naturais quer adquiridos, e a influência do uso incorreto dos antibióticos sobre estes, pode-se confirmar o grau de importância que esse risco representam à sociedade. O combate a resistência bacteriana é um problema de saúde pública mundial e deve ser abordado sob vários aspectos. O entendimento dos processos relacionados à ação de antibióticos e ao surgimento da resistência, o planejamento, a síntese e avaliação farmacológica de novos agentes antimicrobianos mais potentes, sua posterior aplicação terapêutica de forma racional e a adoção de normas para controle de infecções no meio hospitalar representam diferentes níveis de ações contínuas e interligadas.

Os recentes avanços na identificação de novos alvos macromoleculares importantes e na compreensão dos mecanismos de ação de antibióticos revelam um panorama muito intrincado, onde diversos efeitos podem ser responsáveis pela potência de uma determinada substância, a partir de fenômenos que ocorrem em consonância e contribuem de maneira diferenciada para a atividade antibacteriana. Não obstante, o desenvolvimento de novos agentes bactericidas potentes vem sendo alcançado com sucesso, seja pela elaboração racional de novas gerações de antibióticos visando suplantar a resistência ou a partir de programas direcionados ao descobrimento de produtos naturais bioativos.

O profissional farmacêutico tem como dever atuar juntamente com a equipe de saúde e também com a comissão de infecção hospitalar, fornecer subsídios para melhor escolha dos antibióticos, uma escolha adequada, como por exemplo, a escolha de um antibiótico de espectro estreito, e com o conhecimento prévio da etiologia da infecção, haverá melhores condições do tratamento da mesma, transmitir a todo e qualquer cidadão seu conhecimento sobre o uso correto de antibióticos, multiplicando a informação, pois a falta desta causa inúmeros problemas tanto em nível individual como coletivo.

5 REFERÊNCIAS

1. Wannmacher L. Uso indiscriminado de antibióticos e resistência microbiana: Uma guerra perdida?. Rev. Uso Racional de medicamentos: temas selecionados. 2004 mar; 1(4): 1-6.
2. Org. Pan-Americana da Saúde; Ministério da Saúde; Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Oficial de trabalho uso racional de medicamentos na perspectiva multiprofissional. 2007 jan; 1(1): 1-29.
3. Zimerman, RA. Uso Indiscriminado de Antimicrobianos e Resistência Microbiana. Rev. Uso Racional de medicamentos: temas selecionados. 2011 mar; 8(3): 1-15.
4. ROSA, JLN. Antibióticos, bases, conceitos e fundamentos essenciais para o profissional de saúde [monografia]. Criciúma (SC): Universidade do Extremo Sul Catarinense UNESC; 2011.
5. Oliveira KR, Munaretto P. Uso Racional de Antibióticos: Responsabilidade de Prescritores, Usuários e Dispensadores. Rev. Contexto & Saúde. 2010 jan- jun; 9(18): 43-51.
6. Ribeiro M, Pinto I, Pedrosa C. Comportamento da população do conselho de Vizela no consumo de antibióticos. Rev. Portuguesa de Saúde Pública. 2009 jun-jul; 27(2): 57-70.
7. Berquó LS, Barros AJD, Lima RC, Bertoldi AD. Utilização de antimicrobianos em uma população urbana. Rev. Saúde Pública. 2004; 38(2): 236-39.
8. Pedrotti L, Oliveira G, Lanzer D, Doring M. Uso de antibióticos: novas regras visam o controle do uso indiscriminado. Rev. Boletim Epidemiológico. 2011 jun-jul; 7(2): 1-6.
9. Cavalheiro ETG, Calixto CMF. Penicilina: Efeito do Acaso e Momento Histórico no Desenvolvimento Científico. Rev. Química Nova na Escola. 2012 ago; 34(3): 118-23.
10. Louro E, Lieber N S R, Ribeiro E. Efeitos adversos a antibióticos em pacientes internados em hospital universitário. Rev. Saúde Pública. 2007; 41(6): 1042-48.
11. Boscariol R. Resistência bacteriana: avaliação do conhecimento em profissionais farmacêuticos no estado de São Paulo [dissertação]. Sorocaba (SP): Univ. Sorocaba; 2013.
12. Oliveira NF. Uso indiscriminado de antibióticos nos serviços de atenção básica [monografia]. Ipatinga (MG): Univ. Federal de Minas Gerais; 2010.
13. Baptista M.G.F.M. Mecanismos de Resistência a antibióticos [tese]. Lisboa (PT): Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia; 2013.
14. Gerard J. Tortora, Berdell R. Funke, Christine L. Case. Microbiologia. 8. Ed. ARTMED; 2005.
15. Moreira VC, Freire D. *Klebsiella pneumoniae* e sua resistência a antibióticos [monografia]. Goiás (GO): Univ. Católica de Goiás; 2011.
16. Agência Nacional de Vigilância Sanitária-ANVISA. Resistência microbiana: mecanismos e impactos clínicos [internet]. Brasília; 2007. [acesso em 2013 jul 17]. Disponível em: www.anvisa.gov.br
17. Del Fio FS. Resistência Bacteriana [Internet]. Marília (SP): Universidade de Marília UNIMAR-SP; 2010. [acesso em 2013 jul 27]. Disponível em: www.scielo.br
18. Padoani C. Resistência Bacteriana [Internet]. São Paulo: Universidade Presbiteriana Mackenzie, 2012. [acesso em 2013 jul 27]. Disponível em: www.scielo.br
19. Silveira GP, Faruk N, Gesser JC, Sá MM, Terenzi H. Estratégias utilizadas no combate a resistência bacteriana. Rev. Quim. Nova. 2006; 29(4): 844-55.
20. Furtado GHC, Martins ST, Coutinho AP, Soares GMM, Wey SB, Medeiros EAS. Incidência de *Enterococcus* resistente à vancomicina em hospital universitário no Brasil. Rev. Saúde Pública. 2009; 39(1): 41-46.

Autorizo cópia total ou parcial desta obra, apenas para fins de estudos e pesquisa, sendo expressamente vedado qualquer tipo de reprodução para fins comerciais sem prévia autorização específica do autor. Autorizo também a divulgação do artigo no formato PDF no banco de monografias da Biblioteca institucional.

Maíra Tatiane Rodrigues Pedroso

Maria Angélica de Toledo Batista

Pindamonhangaba, dezembro de 2013.