



Faculdade de Pindamonhangaba



Lays Lopes da Conceição

Patrícia Antunes Alves

**QUINOLONAS E FLUOROQUINOLONAS:
DA AMPLA ADMINISTRAÇÃO A RESISTÊNCIA BACTERIANA**

Pindamonhangaba-SP

2018



Faculdade de Pindamonhangaba



Lays Lopes da Conceição
Patrícia Antunes Alves

Pindamonhangaba-SP
2018



Faculdade de Pindamonhangaba



Lays Lopes da Conceição

Patrícia Antunes Alves

**QUINOLONAS E FLUOROQUINOLONAS:
DA AMPLA ADMINISTRAÇÃO A RESISTÊNCIA BACTERIANA**

Monografia a ser apresentada como parte dos requisitos para obtenção do diploma de bacharel pelo curso de Farmácia da Faculdade - Funvic de Pindamonhangaba.

Orientador: Prof^ª. Dr^ª. Graziella Nuernberg Back Brito

**Pindamonhangaba-SP
2018**

Alves, Patrícia Antunes; Conceição, Lays Lopes
Quinolonas e fluoroquinolonas: da ampla administração a
resistência bacteriana / Alves, Patrícia Antunes; Conceição, Lays
Lopes;/. Pindamonhangaba-SP: FUNVIC Fundação Universitária
Vida Cristã, 2018. 29f. : il.

Monografia (Graduação em farmácia) FUNVIC-
SP Orientador: Prof. Dra. Graziella Nuernberg
Back Brito.

1 Resistência microbiana a medicamentos. 2 Quinolonas. 3 Fluoroquinolonas.
I Quinolonas e fluoroquinolonas: da ampla administração a resistência
bacteriana II Lays Lopes da Conceição; Patrícia Antunes Alves.



Faculdade de Pindamonhangaba



LAYS LOPES DA CONCEIÇÃO
PATRÍCIA ANTUNES ALVES

**QUINOLONAS E FLUOROQUINOLONAS:
DA AMPLA ADMINISTRAÇÃO A RESISTÊNCIA BACTERIANA**

Monografia a ser apresentada como parte dos requisitos para obtenção do diploma de bacharel pelo curso de Farmácia da Faculdade de Pindamonhangaba.

Data: ____/____/____

Resultado: _____

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Graziella Nuernberg Back Brito - Faculdade de Pindamonhangaba

Assinatura _____

Prof^ª. Dr^ª. - Faculdade de Pindamonhangaba

Assinatura _____

Prof^ª. Me. - Faculdade de Pindamonhangaba

Assinatura _____

Dedico este trabalho a Deus que nos criou. Seu fôlego de vida nos foi sustento e nos deu coragem para questionar realidade e propor sempre um novo mundo de possibilidades.

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter nos dado saúde e força para superar as dificuldades.

A esta universidade, seu corpo docente, direção e administração.

A nossa orientadora Graziella Nuernberg Back Brito, pelo suporte pelas correções e incentivos.

Aos nossos pais, pelo amor, incentivo e apoio incondicional.

E a todos que direta ou indiretamente fizeram parte da nossa formação, o nosso muito obrigada.

Folha da epígrafe

Este trabalho foi escrito na forma de artigo científico a ser submetido à revista Ciência e Saúde
On-line, cujas normas estão no anexo I.

QUINOLONAS E FLUROQUINOLONAS: DA AMPLA ADMINISTRAÇÃO A RESISTÊNCIA BACTERIANA

QUINOLONES AND FLUROQUINOLONES: FROM BROAD ADMINISTRATION TO BACTERIAL RESISTANCE

Lays Lopes da Conceição^{1*}, Patrícia Antunes Alves¹, Graziella Nuernberg Back Brito²

1. Acadêmico do Curso de Farmácia, Fundação Universitária Vida Cristã/Faculdade de Pindamonhangaba, Pindamonhangaba, SP
2. Professora Doutora, Curso de Farmácia, Fundação Universitária Vida Cristã/Faculdade de Pindamonhangaba, Pindamonhangaba, SP

*Correspondência: lays_lopess@hotmail.com

RESUMO

A resistência bacteriana vem crescendo exponencialmente desde o desenvolvimento do primeiro fármaco com ação antibiótica, sendo este um importante desafio na saúde pública em todo o mundo. Até mesmo aos fármacos de amplo espectro como a classe das quinolonas/fluoroquinolonas já existem cepas de microorganismos resistentes. Esta classe de fármacos é amplamente utilizados na medicina humana e veterinária e atuam ocasionando a morte bacteriana. O uso indiscriminado das quinolonas e fluoroquinolonas na comunidade, em âmbito hospitalar, no comércio e na indústria contribuiu para o aumento de bactérias resistentes a estes compostos. Este artigo apresenta uma revisão de literatura sobre esta classe de medicamentos, seus aspectos históricos, farmacológicos e avaliar os padrões de resistência microbiana e sua relação com a saúde pública.

Palavras-chave: Resistência microbiana a medicamentos. Quinolonas. Fluoroquinolonas.

ABSTRACT

Bacterial resistance has been growing exponentially since the first drug with the antibiotic action, and this is a major challenge in public health around the world. Even broad-spectrum drugs like the quinolone/fluoroquinolone class already contain strains of resistant microorganisms. This class of drugs is widely used in human and veterinary medicine and act causing bacterial death. The indiscriminate use of quinolones and fluoroquinolones in the community, in hospitals, in commerce and in industry contributed to the increase of bacteria resistant to these compounds. This article presents a review of the literature on this class of drugs, their historical, pharmacological aspects and to evaluate the patterns of microbial resistance and its relation with public health.

Keywords: Drug resistance, Microbial. Quinolone. Fluoroquinolone.

INTRODUÇÃO

A descoberta da penicilina por Fleming em 1920 foi um grande marco para a área da saúde, mudando o curso de muitas doenças infecciosas. A partir da década de 40 os agentes antimicrobianos foram produzidos em escala comercial, dando um vislumbre de uma erradicação bacteriana. Contudo, nos anos 50 apareceram os primeiros casos de resistência à penicilina.¹ A resistência aos antibióticos

ocorre devido a grande capacidade das bactérias se adaptarem e mudarem suas estruturas. E o uso indiscriminado de medicamentos antibióticos aumenta a exposição destes micro-organismos aos mesmos, facilitando o mecanismo de resistência. Isto se tornou o maior problema de saúde pública do mundo, virando uma busca incessante das indústrias farmacêuticas o planejamento e desenvolvimento de fármacos para combater a resistência.²

Com a constante e crescente necessidade por novos antibióticos surgiram o grupo das quinolonas, próximo a década de 60 e posteriormente as fluoroquinolonas, em 80. Na época, devido seu amplo espectro de ação e facilidade de administração oral, foram prontamente aceitas e altamente prescritas, o que veio a desencadear resistência a estes agentes.¹

O objetivo do presente estudo foi descrever os fármacos do grupo quinolona/fluoroquinolonas e os mecanismos de resistência relacionados a estes fármacos, além de discutir estes aspectos em relação à saúde pública.

MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa qualitativa descritiva sobre o tema. Foram incluídos artigos indexados obtidos de base de dados como SciELO, BIREME, MEDLINE e PubMed. Foram selecionados artigos publicados principalmente entre 2000 e 2018, visto que durante o mesmo ocorreu a maior caracterização da resistência a drogas e buscando trazer os dados mais recentes. Utilizou-se vocabulário controlado (descritores) com os seguintes termos: “mecanismo de ação das quinolonas e fluoroquinolonas”; “espectro antimicrobiano das quinolonas e fluoroquinolonas” e “resistência as quinolonas e fluoroquinolonas” preconizando trabalhos nos idiomas português, inglês e espanhol.

Priorizou-se pela procura de estudos que abordavam a farmacologia, uso clínico ou mecanismos de resistência das quinolonas e/ou fluoroquinolonas, livros, resumos de congressos e artigos publicados em idiomas que não o inglês, português ou espanhol. De um total inicial de 1700 artigos, foram selecionados 183 por preencherem esses critérios e destes, 46 artigos foram selecionados por representarem mais adequadamente os temas abordados na presente revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

História e estrutura química

Em 1962 George Lesher e colaboradores sintetizaram o ácido nalidíxico. Na época estavam estudando um fármaco destinado ao tratamento da malária e durante a etapa de destilação na síntese da cloroquina, acidentalmente, observou-se um produto secundário com ação antimicrobiana. Este foi o primeiro registro de uma quinolona, demonstrada na Figura 1, na história.^{3,4}

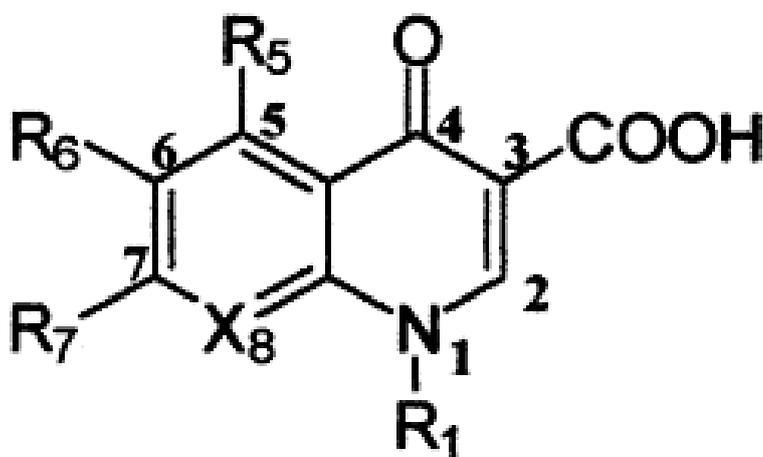


Figura 1: Estrutura molecular da quinolona.

O desenvolvimento das quinolonas teve como incentivo a capacidade de manipular o núcleo quinolônico, alterações por meio da adição de diferentes substituintes nas posições N-1, C-6, C-7 e X-8, deram origem aos demais agentes antimicrobianos dessa classe de compostos. Procurando melhorar suas propriedades farmacocinéticas, diminuir o metabolismo e aumentar a atividade antibacteriana, desenvolvendo antimicrobianos mais potentes e capazes de agir contra um maior grupo de micro-organismos.⁵⁻⁷

São classificadas em primeira, segunda, terceira e quarta gerações, dependendo da época de sua introdução na medicina, embora esta classificação seja controversa entre diferentes autores. A primeira geração de quinolonas, possuíam atividade apenas contra a maioria dos membros das Enterobacteriaceae, estafilococos, estreptococos e *Pseudomonas aeruginosa*.^{3,4} Porém, foi na década de 80 que uma das principais mudanças na estrutura das quinolonas ocorreu: a adição de um átomo de flúor na posição C-6. Esta alteração ampliou o espectro de ação das quinolonas para as bactérias Gram-positivas e recebeu a denominação de fluoroquinolona. A primeira fluoroquinolona sintetizada foi a norfloxacin em 1978, como derivado 6-fluorinado do ácido nalidíxico, com um anel piperazina na posição 7. A ciprofloxacina foi sintetizada em 1981, dando início as quinolonas de segunda

geração.^{5,8}

Logo em seguida, na década de 90, foram sintetizadas a levofloxacin e a esparfloxacin, precursoras da linha de terceira geração, além de atuarem nos micro-organismos sensíveis às quinolonas de segunda geração, apresentaram eficiência no combate ao *S. pneumoniae*. Atualmente existem as quinolonas de quarta geração, como a trovafloxacin e garenoxacin, as quais possuem potente atividade contra anaeróbios. Entretanto devido efeitos colaterais graves e evitando resistência, o uso é geralmente restrito em hospitais, havendo monitoramento constante.³

Farmacologia

Farmacocinética, farmacodinâmica e interações medicamentosas

Seu mecanismo de ação é por difusão passiva através das porinas. Dentro da células inibem a replicação do DNA girase (topoisomerase II) e da topoisomerase IV, enzimas envolvidas em processos cruciais da replicação, transcrição e recombinação do DNA. Ambas as enzimas são responsáveis pela forma superenovelada do DNA, permitindo que este caiba dentro da célula bacteriana, o mantendo fisiologicamente ativo. A topoisomerase IV corta a fita dupla e sela o DNA cortado, enquanto a topoisomerase II guia a passagem do DNA pelo interior do complexo enzimático. As quinolonas e fluorquinolonas impedem a ação destas enzimas, formando um complexo ternário que impede o fechamento da molécula de DNA, passam a ocupar grande espaço no interior da bactéria e suas extremidades livres determinam síntese descontrolada de RNA mensageiro e de proteínas, causando lise. Em micro-organismos gram-negativos, a inibição da topoisomerase II é mais significativa do que a topoisomerase IV, enquanto nos gram-positivos ocorre o contrário. Em mamíferos existem algumas topoisomerases, entretanto as quinolonas não possuem ação sobre estas enzimas.^{3,9-12}

A biodisponibilidade das quinolonas, seguida da administração oral, é geralmente superior a 80%. A presença de alimentos no estômago e administração concomitante de antiácidos à base de hidróxido de alumínio ou de magnésio, bloqueadores dos receptores H₂, sulfato ferroso, resinas trocadoras de íons que contenham alumínio e por outras drogas que decrescem o peristaltismo ou retardam o tempo de esvaziamento, retardam a absorção da droga e o pico de concentração sérica aparece mais tardiamente e encontra-se mais baixo.^{4,13} Além disto, o uso junto a anticoagulantes, como a varfarina, ciclosporina, teofilina, agentes hipoglicemiantes oral e insulina ou mesmo valores elevado de cafeína podem aumenta o efeito do antibiótico.¹⁴

Ferraz,¹⁵ em seu estudo descreveu a interação medicamentosa entre antibióticos em pacientes hospitalares, observando grande relevância no número de prescrição da classe das quinolonas pelos

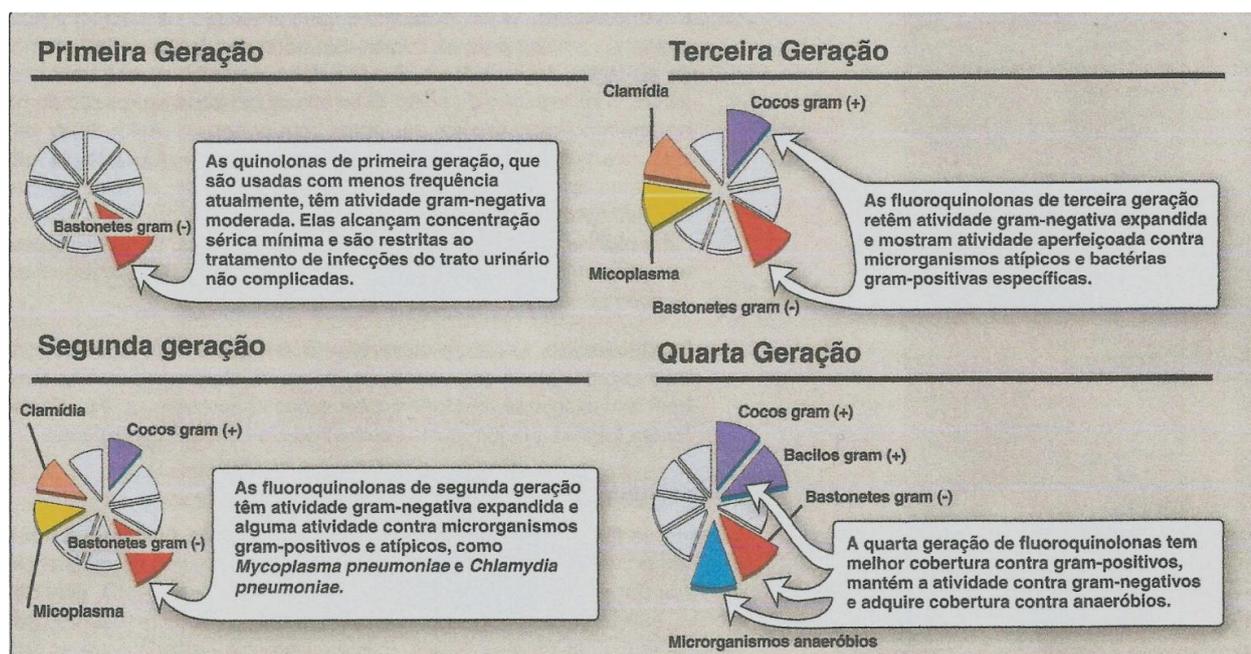
médicos além de valor significativo de interações da mesma com outros fármacos, como corticoides, analgésicos opioides e diuréticos de alça.

A ligação às proteínas plasmáticas vai de 10 a 40%, sendo bem distribuídas nos tecidos e líquidos corporais e nas células. Os níveis são elevados nos ossos, urina, nos rins e no tecido prostático, e a concentração no pulmão excede a no soro. As fluoroquinolonas também acumulam nos macrófagos e leucócitos polimorfonucleares, sendo assim eficaz frente micro-organismos intracelulares. A maioria das reações de metabolização envolvendo as quinolonas ocorre através de oxidação microssômica ao nível do citocromo P-450 e de conjugação com o ácido glicurônico. A eliminação é principalmente renal e envolve filtração glomerular e secreção tubular ativa.^{4,12,13}

Esta classe de fármaco pode dispersar-se no meio ambiente sem alteração em sua forma, devido a resistência da estrutura a mudanças de temperatura, aeração e luz, não sendo degradada ou completamente removida nas estações convencionais de tratamento de água e esgoto.⁶

Espectro antimicrobiano

São fármacos bactericidas, ocasionam a morte do micro-organismo, muito utilizados no tratamento de infecções do trato urinário, geniturinárias, respiratório e gastrointestinal, além de infecções cutâneas e de tecidos moles, ossos e articulações, intra-abdominais, sexualmente transmissíveis.¹⁶ Infecções causadas por bactérias Gram-negativas aeróbias/ anaeróbias facultativas, incluindo *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Neisseria* e *Pseudomonas aeruginosa*. Tem sido utilizada até mesmo no tratamento de tuberculose.^{11,13,17} De maneira ilustrativa, a Figura 2 mostra, resumidamente, o espectro de ação das diferentes gerações da classe das quinolonas.



Figuras 2: Resumo do espectro de ação antimicrobiana segundo a geração. Fonte: Clark MA et al, 2013¹²

Contudo, não é indicado o uso de quinolona/fluoroquinolona como medicamentos de primeira escolha para infecções por micro-organismos sensíveis a outros antimicrobianos. O uso desta classe é preconizado para situações em que ocorram bactérias multirresistentes ou contraindicações clínicas aos agentes de primeira linha, como penicilinas, penicilinas associadas a inibidores de betalactamases, macrolídeos e tetraciclina.¹⁷⁻¹⁹ Esta escolha se deve a segurança no tratamento, evitando reações adversas e também como medida para impedir aumento de resistência bacteriana. O espectro de ação das quinolonas/fluoroquinolonas também pode ser classificado de acordo com o fármaco, demonstrado no Quadro 2.

Quadro 2: Classificação em relação ao espectro de ação antimicrobiano.

Espectro de ação das Quinolonas/Fluoroquinolonas
<p>Aeróbios Gram-negativos (Exceto <i>Pseudomonas</i>)</p> <p>Ácido nalidíxico</p> <p>Ácido oxolínico</p> <p>Ácido pipemídico</p> <p>Ácido piromídico</p>
<p>Gram-negativos (Inclusive <i>Pseudomonas</i>), alguns Gram-positivos e pneumococos (Exceto <i>Streptococcus pneumoniae</i>)</p> <p>Flumequina</p> <p>Ciprofloxacino</p> <p>Lomefloxacina</p> <p>Enoxacina</p> <p>Ofloxacina</p> <p>Fleroxacina</p> <p>Norfloxacina</p> <p>Pefloxacina</p> <p>Difloxacina</p> <p>Marbofloxacina</p> <p>Sarafloxacina</p>
<p>Gram-positivos, inclusive <i>Streptococcus pneumoniae</i></p> <p>Balofloxacina</p> <p>Sparfloxacina</p> <p>Levofloxacina</p> <p>Temafloxacina</p> <p>Danofloxacina</p>

Espectro de ação das Quinolonas/Fluorquinolonas
Tosufloxacina
Grepafloxacina
Pazufloxacina
Anaeróbios
Clinafloxacina
Gatifloxacina
Gemifloxacina
Moxifloxacina
Sitafloxacina
Trovafoxacina
Prulifloxacina
Enrofloxacina

Modificado de Rodrigues-Silva et al.⁶ e Moura, 2009²⁰

Reações adversas

Os efeitos adversos mais comumente encontrados com o uso terapêutico das quinolonas constituem os relacionados com o trato gastrointestinal (3 a 6%) e incluem náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, dispepsia e flatulência. Algumas quinolonas (ciprofloxacina, norfloxacina e levofloxacina) têm sido associadas a danos nos tendões, principalmente no Tendão de Aquiles, por um mecanismo pouco conhecido; eles podem se manifestar como tendinite ou ruptura do tendão, porém a incidência é baixa. Os efeitos colaterais relacionados com o sistema nervoso central (SNC) ocorrem em 1 a 4%. Para uma avaliação racional da neurotoxicidade das quinolonas, é importante separar as reações leves sobre o SNC das reações consideradas graves ou severas, que requerem a interrupção da terapêutica. Muita precaução, portanto, deve ser tomada com o uso das quinolonas em pacientes idosos, especialmente com pronunciada arteriosclerose, e naqueles com distúrbios neurológicos, incluindo: epilepsia, instabilidade mental preexistente, parkinsonismo, insuficiência vascular cerebral e nos pacientes com história de episódios psicóticos e de esquizofrenia. As convulsões têm sido raramente registradas. As quinolonas não devem ser usadas em gestantes e durante a amamentação e em pacientes com história de hipersensibilidade a um dos quinolônicos.^{13,14,18}

As quinolonas/fluoroquinolonas também podem causar alterações em neonatos e crianças, como os transtornos do crescimento ósseo devido a medicamentos, isto pois esta faixa etária pode sofrer variações farmacocinéticas e/ou farmacodinâmicas. Em geral, pode-se dizer que o uso desta

classe de antibiótico em crianças é justificado quando a infecção é causada por um patógeno multirresistente para o qual não há alternativa seguro e eficaz ou em caso de alternativa ao tratamento padrão devido à resistência, toxicidade, ou melhor via de administração.^{14,21}

Além disto, esta classe de antibióticos não se restringe a uso humano, sendo recurso utilizado na medicina veterinária. Isto pode causar reações adversas nos animais, como estudado por Yamamoto³ sobre degeneração da retina em felinos. E não apenas este fato, mas o uso veterinário pode afetar também os humanos, devido ao consumo de carne, leite ou ovos com resíduos do antibiótico. Estudos de toxicidade demonstram que os resíduos de antibióticos são capazes de modificar a microflora intestinal do consumidor.²²⁻²⁴ Pereira²⁴ relata que um estudo de cozedura de frango os métodos de grelhar e cozinhar no forno, por diminuírem o percentual de água da carne, chegou a aumentar de 42% a 310% a concentração de enrofloxacina, uma quinolona de uso veterinário, no musculo do animal. Devido às concentrações de quinolonas/fluoroquinolonas na carne ocorre um receio de causar toxicidade nos humanos, estudos não identificaram risco de toxicidade aguda, porém a toxicidade crônica pode levar a probabilidade de resistências bacterianas a este grupo de antibioticos.²²⁻²⁴

Também deve-se ressaltar que durante sua farmacocinética, no processo de eliminação, esta droga muitas vezes se mantem com sua estrutura química, e ainda nos descartes agrícolas, industriais, hospitalares, inclusive de produtos vencidos são responsáveis pela dispersão de fármacos no ambiente, chegando a atingir rios, lagos, estuários, lençóis freáticos e águas destinadas ao abastecimento público.⁶

Resistência antimicrobiana

A Organização Mundial de Saúde define resistência antimicrobiana como a resistência de um micro-organismo a um medicamento antimicrobiano que foi inicialmente eficaz para o tratamento de infecções causadas por ele. O micro-organismo é dito resistente quando não é inibido *in vitro* pelas concentrações terapêuticas. A resistência a múltiplas drogas é definida como a não sensibilidade adquirida a três ou mais drogas antimicrobianas ou classes.^{25,26} Outra forma é a aquisição de resistência a um antibiótico que confere resistência a outro antibiótico o qual o organismo não foi exposto, denominada de resistência cruzada.²⁷

Este é um processo evolutivo natural, sendo um meio de sobrevivência bacteriana em ambientes adversos. A resistência pode ser natural (intrínseca), devido à constituição estrutural e/ou fisiológica. Ou pode ser adquirida por meio de mutação, recombinação, transposon ou plasmídeos, este tipo de resistência gera linhagens diferentes e o processo de seleção natural elimina as cepas sensíveis e enquanto as resistentes permanecem.²⁸

Os transposons são elementos genéticos móveis capazes de se mover do DNA cromossômico para os plasmídeos e assim ser transferido a outra cepa bacteriana. Os plasmídeos são moléculas de DNA extracromossômicos de replicação independente que carregam informações adicionais, inclusive de genes de resistência, e são transferíveis de uma bactéria para outra.²⁸

Fatores indutores da resistência bacteriana

Embora a evolução microbiana seja um processo natural, muitos fatores podem potencializar este processo de seleção de cepas resistentes, como a automedicação, prescrição em situações indevidas ou regimes de administração mais curtos do que necessário para erradicar a infecção; pacientes que contribuem para a sobrevivência de micro-organismos resistentes pela não adesão ao esquema terapêutico proposto (dose, horário, período de duração do tratamento), uso descontrolado na pecuária e avicultura e o descarte inadequado de fármaco e não tratamento de resíduos líquidos.^{6,22-24,29}

Os primeiros casos de resistência datam da década de 70, logo após a introdução de terapia com o ácido nalidíxico. Como agravante, a velocidade das linhagens de bactérias resistentes as quinolonas e fluoroquinolonas tem se mostrado bastante elevada, principalmente em infecções hospitalares.³⁰

Mecanismos de resistência

Os principais mecanismos responsáveis pela resistência microbiana a esta classe de fármacos estão apresentados nos subitens abaixo:

Alteração da permeabilidade celular

Para chegar ao sítio de ação, as Topoisomerases, no citoplasma os quinolonas/fluoroquinolonas devem atravessar a parede celular, membrana citoplasmática, e no caso das gram-negativas, também a membrana externa. Esta última pode ser atravessada por porinas ou difusão pela bicamada fosfolipídica, dependendo da hidrofobicidade da estrutura do fármaco. Este mecanismo de resistência, então, esta ligada a redução das porinas e diminuição da concentração citoplasmática das drogas, alterando a membrana externa que diminuem a penetração intracelular do fármaco.^{11,31-34}

Alteração nas enzimas alvo

Mutações nos genes que codificam as enzimas que são o sítio de ação pode gerar alterações na estrutura que impedem a interação droga-enzima-DNA.³¹

As alterações do alvo são realizadas, de modo geral, por meio de mutações nos genes *gyrA* e *gyrB* da enzima DNA girase nas bactérias gram-negativas e no gene *parC* e *parE* do topoisomerase IV das bactérias gram-positivas. Estas mutações são as principais formas de resistência a quinolonas, são espontâneas e alteram o sítio de ligação do antimicrobiano, reduzindo sua ligação e ação devido a uma substituição de aminoácidos.^{8,10,11,31}

Normalmente essas mutações ocorrem em uma região definida do gene chamada de região determinante de resistência à quinolona, no inglês *Quinolone resistance determining region* (QRDR).^{8,10,11,31} Estudos de Yoshida e col.³⁵ mostram que dependendo do local na QRDR influencia no grau de resistência das cepas.

Plasmídeos mediadores de resistência

A descoberta de plasmídeos mediadores de resistência a quinolonas (PMQR – *Plasmid Mediated Quinolone Resistance*) indicam maior disseminação de resistência a esta classe de fármacos, seu primeiro relato na literatura foi em 1994.^{11,36} Os plasmídeos por se replicarem independente do DNA, garantem a sobrevivência da bactéria além de mutações sequenciais. Podendo ser transferido horizontalmente entre as linhagens, contribuindo para a evolução e mutação das cepas.³¹

São descritos mecanismos de resistência a quinolonas mediados por plasmídeos: proteção do sítio alvo por proteínas Qnr (estas proteínas protegem a enzima DNA girase); alteração do antimicrobiano pela enzima aminoglicosídeo acetiltransferase e sistema de efluxo (OqxAB e QepA).^{11,36}

O produto do gene Qnr é uma proteína da família pentapeptídeos repetidos, que acredita-se que o mecanismo de ação seja através de efeito protetor sobre a DNA girase e Topoisomerase IV, diminuindo a oportunidade de formar complexo DNA girase-DNA-quinolona. Porém para a cepa se tornar resistente, geralmente necessita de mais um mecanismo de ação envolvido, sendo a proteínas Qnr um contribuinte para a resistência.³¹

Robicsek e colaboradores³⁷ relataram, em estudo divulgado em 2006, a descoberta uma variante da enzima aminoglicosídeo acetiltransferase, que foi denominada *aac(6')-Ib-cr*, do inglês ciprofloxacina resistência. Esta enzima promove acetilação do radical amino piperazinil das moléculas de quinolona/fluoroquinolonas, o que culmina na perda de função antimicrobiana da classe.³¹

A bomba de efluxo de fármacos retira o fármaco de dentro da célula, impedindo sua ação. Os genes codificadores de bombas de efluxo podem ser intrínsecos (cromossomais) ou adquiridos

(plasmídeos).^{11,38}

Sendo este um mecanismo que pode atuar em múltiplos antibióticos. Segundo Freitas³¹ “Em bactérias gram-negativas. [...] Dois destes sistemas que conferem resistência a quinolonas foram reportados sendo transportados em plasmídeos: OqxAB e, mais recentemente, QeqA.”

A Figura 2 resume os mecanismos de resistência aos fármacos quinolonas/fluoroquinolonas.

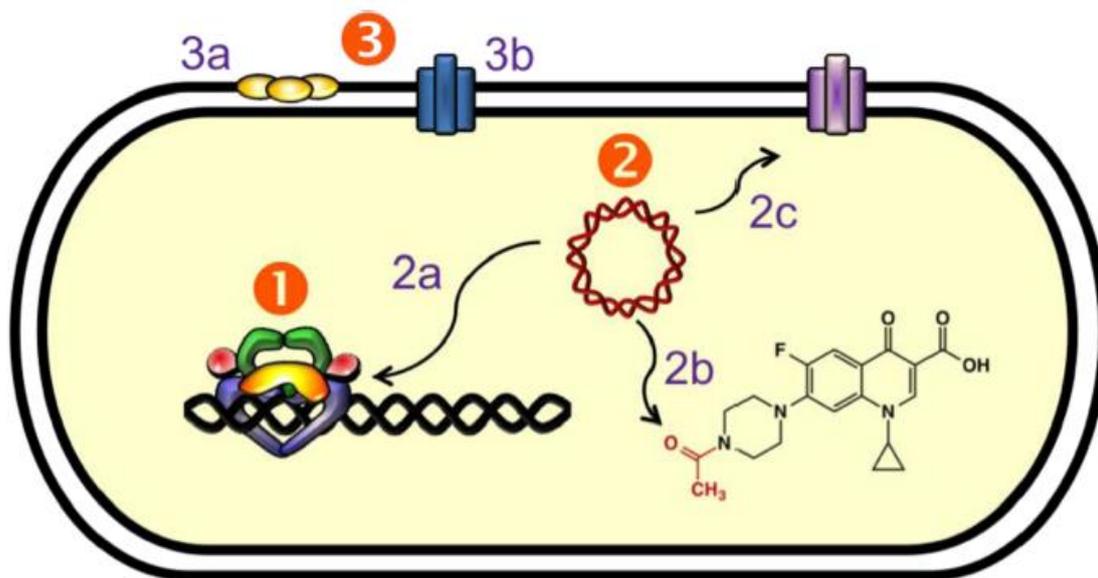


Figura 2: Mecanismos de resistência as quinolonas. (1) Alteração do alvo, mutação das enzimas DNA girase e topoisomerase IV. (2) Resistência mediada por plasmídeo (2a) proteína QnR (amarelo) (2b) alteração do antimicrobiano pela enzima aminoglicosídeo acetiltransferase (2c) sistema de efluxo (OqxAB e QepA). (3) Alteração cromossômica (3a) redução dos canais de porinas (3b) expressão de bombas de efluxo

Fonte: Aldred et. Al, 2014¹¹

Os micro-organismos que mais apresentam resistência a esta classe de antibióticos são as família Enterobacteriaceae, *Enterococcus*, *Streptococcus* e *Staphylococcus*. Segundo Junior³⁰ esta classe de antibiótico é capaz de ativar os mecanismos de reparo do DNA microbiano, associado à elevada frequência de mutação dos micro-organismos. Fazendo com que o uso da droga, além de ter seu efeito sobre a seleção de linhagens sensibilidade/resistência, ainda pode aumentar a velocidade com que se desenvolve mutações capazes de reduzir a sensibilidade microbiana a esses agentes.

Saúde pública e resistência

A resistência microbiana é um problema de saúde pública uma vez que tornam ineficientes os tratamentos de infecções, aumentando a morbidade e mortalidade da população, além de gerar gastos enormes em todo o mundo.³⁹ De acordo com dados da consultoria internacional IMS Health, os

antibióticos são o quinto remédio mais vendido do mundo, atrás apenas de drogas de combate ao câncer, dores, diabetes e hipertensão. Pouco mais de 40 bilhões de dólares foram gastos em 2013 para a compra de antibióticos, dos quais 1,24 bilhão no Brasil.

De todos esses medicamentos vendidos, estima-se que pelo menos a metade venha de prescrições inúteis, de acordo com o *Centers for Disease Control and Prevention*⁴⁰, muitas vezes eles são receitados para doenças causadas por vírus, que não são tratados por antibióticos, ou simplesmente não funcionam para a bactéria causadora da doença.^{6,23-25,30}

No Brasil a primeira estratégia para combater o surgimento de bactérias resistentes foi realizada por meio da resolução RDC nº 20 de 5 de maio de 2011 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) que obriga as farmácias a reterem a receita médica para a venda de antibióticos e assim, tentar controlar a automedicação, esta foi atualizada pela RDC 68/2014.⁴¹ Contudo o nosso país ainda carece de uma política unificada de gerenciamento de dados sobre prescrição e venda de medicamentos.

Alguns estudos relataram a prescrição de antibióticos em alguns municípios ou regiões. Lima⁴² demonstrou, utilizando de um sistema de gerenciamento de benefícios farmacêuticos (PBM) para a caracterização do perfil de prescrição e aquisição de antibióticos na região de Campinas mostrou que as Quinolonas foram a terceira classe de antibióticos mais prescritos, estando somente atrás dos betalactâmicos e macrolídeos. No estudo de Nascimento & Magalhães⁴³ 759 prescrições de medicamentos antimicrobianos foram analisadas em uma rede de drogarias da região Norte do Brasil, onde apresentou que as fluoroquinolonas, principalmente ciprofloxacino e norfloxacino, foram os fármacos mais prescritos (20,7%), seguidas por penicilinas (20,0%) e, em terceiro lugar, os aminoglicosídeos (15,5%). Segundo Martins et al.⁴⁴, no município de Imperatriz no Maranhão, do total de prescrições os fármacos levofloxacino corresponderam a 25%, ciprofloxacino 5,7%, norfloxacino 4,8% e ácido nalidixíco 0,4%.

Além deste uso indiscriminado de antibióticos na medicina, os problemas de saúde pública também são agravados pelo uso destes fármacos na medicina veterinária, pecuária, avicultura, aquicultura, e no descarte inadequado, como já citado anteriormente neste artigo.^{6,23,24,25,45} Dentre os mecanismos de resistência apresentados, o mediado por plasmídeos vem sendo detectado de maneira preocupante em rios que recebem efluentes humanos, em particular marcadores qnrC e qnrD.³⁰

O Ministério da Saúde também não divulga dados oficiais como o número total ou estimativas de mortes ou de infecções causadas por micro-organismos resistentes, impedindo que se tenha uma ideia do problema em âmbito nacional.

A falta de dados põe o Brasil na mesma liga de diversos países da América Latina, África e Ásia. Alertando para os grandes vazios de informação mundiais relativos ao consumo de antibióticos.⁴⁶

CONCLUSÃO

Os fármacos da classe quinolonas/fluoroquinolonas são utilizados em prol da saúde desde a década de 60. São bactericidas, pois atuam em enzimas importantes dos processos biológicos de duplicação e transcrição do material genético. Devido ao amplo espectro e a facilidade de administração, estes fármacos foram amplamente utilizados na comunidade, até mesmo para tratamento de infecções para quais os agentes mais antigos ainda eram eficazes. Esse excesso de uso, não somente na área médica, mas também na indústria e medicina veterinária, é apontado com um dos principais mecanismos do aparecimento e disseminação da resistência a esses agentes.

Trata-se de um problema mundial de saúde pública, que requer o investimento de todos na educação e mudança cultural para o uso racional de fármacos antimicrobianos, de indivíduos comuns, da comunidade científica e apoio governamental para balanço de dados e conscientização da população. Precisamos unir forças para evitar que se chegue ao ponto em que nenhum medicamento faça efeito contra as bactérias.

REFERÊNCIAS

1. Haque M, Rahman NIA, Zulkifli Z, Ismail S. Antibiotic prescribing and resistance: knowledge level of medical students of clinical years of University Sultan Zainal Abidin, Malaysia. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2016;12(12):413–426
2. Santos NQ. A resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar. *Texto & Contexto Enfermagem*. 2004;13(Esp):64-70.
3. Yamamoto LK. Degeneração da retina causada pelo uso de quinolonas em gatos – revisão bibliográfica [monografia]. Londrina: Instituto Qualittas e Universidade Castelo Branco; 2015.
4. Machado JAC, et al. Quinolonas: Revisão de literatura. *Revista científica eletrônica de medicina veterinária*. 2009;VIII(12):5 p.
5. Bisacchi GS. Origins of the quinolone class of antibacterials: an expanded “discovery story”. *J Med Chem*. 2015 Jun 25;58(12):4874–82.
6. Rodrigues-Silva C, Maniero MG, Peres MS, Guimarães JR. Ocorrência e degradação de quinolonas por processos oxidativos avançados. *Res Quím Nova*. 2014 Jun;37(5):868-885.
7. Camozzato AC, Campos V. Quinolonas: gênese e propriedades terapêuticas da terceira geração. *Res Brasileira de Medicina*. 2000;56(5):386-400.
8. Oteo J, Campos J. Uso de quinolonas y resistência. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;2(4):201-203.
9. Blondeau JM. Fluoroquinolones: Mechanism of Action, Classification, and Development of Resistance. *Survey of Ophthalmology*. 2004 Mar;49(supplement 2):S73-S78 .
10. Drlica K, Hiasa H, Kerns R, Malik M, Mustaev A, Zhao X. Quinolones: Action and Resistance Updated. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2009;9(11):981-998.
11. Aldred KJ, Kerns RJ, Osheroff N. Mechanism of quinolone action and resistance. *Biochemistry*. 2014;53(10):1565–1574.
12. Clark MA, et al. *Farmacologia ilustrada*. 5. ed. Porto Alegre, RS: Artmed, 2013. 611 p.
13. Bolon MK. The newer fluoroquinolones. *Med Clin N Am*. 2011 Jul;95(4):793–817.
14. González SN, Gómez TV. Uso de fluoroquinolonas en niños. *Revista de enfermedades infecciosas em pediatria*. 2013;27(10):373-376.
15. Ferraz BFBG. Avaliação de interações medicamentosas com antimicrobianos prescritos em uma UTI adulto. [monografia]. Camina grande – PB: Universidade Estadual da Paraíba; 2014.
16. Guimarães DO, Momesso LS, Pupo MT. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. *Res Quim Nova*. 2010;33(3):667-679.
17. Brasil, Ministério da Saúde. *Formulário Terapêutico Nacional*. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.
18. Machado ARL. Fluoroquinolonas. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, editors. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. p. 382-391.
19. Lode HM. Preserving the efficacy of front-line fluoroquinolones through selective use to optimise clinical outcomes. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2014 Jun;43(6):497–507.

20. Moura VCN. Caracterização da resistência a quinolonas em micobactérias de crescimento rápido de importância médica. [monografia]. Niterói RJ: Universidade Federal Fluminense; 2009.
21. Magalhães SMS, Carvalho WSC. Reações adversas a medicamentos. In: Gomes MJVM, Reis AMM, organizadores. Ciências farmacêuticas. Uma abordagem em Farmácia Hospitalar. 1ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2001. Ca7 p.125-146.
22. Souza MIA, Lage ME, Prado CS. Resíduos de antibióticos em carne bovina. Enciclopédia biosfera. Goiânia:Centro científico conhecer. 2013;9(16):1918p.
23. Kirbiš A. Microbiological screening method for detection of aminoglycosides, β -lactames, macrolides, tetracyclines and quinolones in meat samples. Slov Vet Res. 2007;44(1/2):11-8.
24. Pereira AMPT. Determinação de resíduos de fluoroquinolonas em amostras de tecido muscular de frangos e respectivo impacto na saúde humana. [dissertação]. Coimbra: Universidade de Coimbra; 2009.
25. World Health Organization. Antimicrobial resistance. Fact Sheet No. 194. Updated 2015. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/>.
26. Bisht R, Katiyar A, Singh R, Mittal P. Antibiotic resistance – a global issue of concern. Asian J Pharm Clin Res. 2009;2(2):1043–1049.
27. Cole EC, Addison RM, Rubino JR, et al. Investigation of antibiotic and antibacterial agent cross-resistance in target bacteria from homes of antibacterial product users and nonusers. J Appl Microbiol. 2003;95(4):664–676.
28. Kelly BG, Vespermann A, Bolton DJ. The role of horizontal gene transfer in the evolution of selected foodborne bacterial pathogens. Food Chem Toxicol. 2009;47(5):951-968.
29. Collingon P, Powers JH, Chiller TM, Aidara-Kane A, Aarestrup FM. World health organization ranking of antimicrobials according to their importance in human medicine: a critical step for developing risk management strategies for the use of antimicrobials in food production animals. CID. 2009 Jul 1;49(1):132-41.
30. Júnior EGJ, Correia ASC, Schweitzer CM. Mecanismos de Resistência aos Antibióticos e Quimioterápicos com Atividade Antimicrobiana Empregados no Tratamento das Infecções de Cabeça e Pescoço. Visão Universitária. 2015;2:79 -105.
31. Freitas DL. Análise molecular de resistência a quinolonas e fluorouinolonas em *Escherichia coli* uropatogênica. [dissertação]. Ponta grossa: Universidade Estadual de Ponta Grossa; 2013.
32. Taléns-Visconti R, Garrigues TM, Cantón E. Mecanismos de resistencia bacteriana a las quinolonas. Revista Española de Quimioterapia; 2002 Mar;15(1).
33. Changkwanyeeun R, Yamaguchi T, Kongsoi S, Changkaew K, Yokoyama K, Kim H, Suthienkul O, Usui M, Tamura T, Nakajima C, Suzukia Y. Impact of mutations in DNA gyrase genes on quinolone resistance in *Campylobacter jejuni*. Drug Test. Anal. 2016 oct;8(10):10711-1076.
34. Pribul BR, Festivo ML, Souza MMS, Rodrigues DP. Characterization of quinolone resistance in *Salmonella* spp. isolates from food products and human samples in Brazil. Braz J Microbiol. 2016;47(1):196–201.
35. Yoshida H, Bogaki M, Nakamura M, Nakamura S. Quinolone resistance-determining region in the DNA gyrase *gyrA* gene of *Escherichia coli*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1990 jun;34(6):1271-1272.

36. Jacoby GA, Strahilevitz J, Hooper DC. Plasmid-mediated quinolone resistance *Microbiol Spectr.* 2014 Oct;2(2). doi: 10.1128/microbiolspec.PLAS-0006-2013.
37. Robicsek A, Strahilevitz J, Sahn DF, Jacoby GA, Hooper DC. Qnr prevalence in ceftazidime-resistant *Enterobacteriaceae* isolates from the United States. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2006 Aug;50(8):2872-4.
38. Kim HB, Wang M, Park CH, Kim EC, Jacoby GA, Hooper DC. oqxAB encoding a multidrug efflux pump in human clinical isolates of *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(8):3582-3584.
39. Collignon P. Clinical impact of antimicrobial resistance in humans. *Rev Sci Tech.* 2012;31(1):211-220.
40. Centers for Disease Control and Prevention [internet]. Atlanta: U.S. Department of Health & Human Services. Available from: <https://www.cdc.gov/drugresistance/about.html>
41. Brasil, Ministério da Saúde. Resolução de diretoria colegiada – RDC nº0, de 5 de maio de 2011. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.
42. Lima APCS, Gallani NR, Toledo MI, Lopes LC. Utilização de um sistema de gerenciamento de benefícios farmacêuticos (PBM) para a caracterização do perfil de prescrição e aquisição de antibióticos. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas.* 2008;44(2):215-223.
43. Nascimento PS, Magalhães IRS. Análise da prescrição de antimicrobianos dispensados em uma rede de drogarias da região Norte do Brasil. *Rev. Bras. Farm.* 2013;94(3):211- 218.
44. - Martins NB, Sousa LMG, Torres MLD, Firmo WCA. Análise de prescrição médica de antibióticos de uma farmácia comercial do município de Imperatriz-MA. *Revista Científica do ITPAC.* 2014;7(4).
45. Jacoby GA. Mechanisms of resistance to quinolones. *Clinical Infection Diseases.* 2005;41(Suppl 2):S120–S126.
46. Holloway KA, Rosella L, Henry D. The impact of WHO essential medicines policies on inappropriate use of antibiotics. *PLOS ONE.* 2016 Mar;2:1-12.

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

Lays Lopes da Conceição

Patrícia Antunes Alves

Pindamonhangaba, Dezembro de 2018

ANEXO I

Diretrizes para Autores

Os trabalhos devem ser redigidos em português, o uso da forma culta correta é de responsabilidade dos autores. Os nomes dos autores, bem como a filiação institucional de cada um, devem ser inseridos nos campos adequados a serem preenchidos durante a submissão e não devem aparecer no arquivo. A Revista Ciência e Saúde on-line sugere que o número máximo de autores por artigo seja 6 (seis). Artigos com número superior a 6 (seis) serão considerados exceções e avaliados pelo Conselho Editorial que poderá solicitar a adequação. Pesquisas feitas com seres humanos e animais devem, obrigatoriamente, citar a aprovação da pesquisa pelo respectivo Comitê de Ética. O não atendimento de tal proposta pode implicar em recusa de sua publicação. Da mesma forma, o plágio implicará na recusa do trabalho.

Os autores dos artigos aceitos poderão solicitar a tradução do artigo para língua inglesa nos tradutores indicados pela revista e reenviar. Os custos com a tradução serão de responsabilidade dos autores.

O periódico disponibilizará aos leitores o conteúdo digital em ambos os idiomas, português e inglês.

APRESENTAÇÃO DO MATERIAL

Sugere-se um número máximo de 20 páginas, incluindo referências, figuras, tabelas e quadros. Os textos devem ser digitados em **Fonte Times New Roman, tamanho 12, espaçamento 1,5, justificado, exceto Resumo e Abstract**. Devem ser colocadas margens de 2 cm em cada lado.

As Figuras: gráficos, imagens, desenhos e esquemas deverão estar inseridas no texto, apresentar boa qualidade, estar em formato JPEG, com resolução de 300dpi com 15cm x 10cm. O número de figuras deve ser apenas o necessário à compreensão do trabalho. Não serão aceitas imagens digitais artificialmente 'aumentadas' em programas computacionais de edição de imagens. As figuras devem ser numeradas em algarismos arábicos segundo a ordem em que aparecem e suas legendas devem estar logo abaixo.

Tabelas e Quadros: deverão ser numerados consecutivamente com algarismos arábicos e encabeçados pelo título. As tabelas e os quadros devem estar inseridos no texto. Não serão admitidas as tabelas e quadros inseridos como Figuras.

Títulos de tabelas e quadro e legendas de figuras deverão ser escritos em tamanho 11 e com espaço simples entre linhas.

Citação no texto: deve-se seguir o sistema numérico de citações, em que as referências são numeradas na ordem em que aparecem no texto e citadas através dos seus números sobrescritos (depois de ponto e de vírgula; antes de ponto e vírgula e dois pontos). Citações de mais de uma referência devem obedecer ordem numérica crescente. Quando no final da frase, os números das referências devem aparecer depois da pontuação. Citações com numerações consecutivas devem ser separadas por hífen (Ex: ³⁻⁶); em caso contrário, deve-se utilizar vírgula (Ex: ^{3,4,9,14}). Toda referência deverá ser citada no texto. Exemplos: Conforme definem Villardi et al.¹, a perda óssea alveolar... O uso de implante de carga imediata tem sido discutido por vários autores.^{1,3,5-8} Teses, dissertações e monografias, solicitamos que sejam utilizados apenas documentos dos **últimos três anos** e quando não houver o respectivo artigo científico publicado em periódico. Esse tipo de referência deve,

obrigatoriamente, **apresentar o link** que remeta ao cadastro nacional de teses da CAPES e aos bancos locais das universidades que publicam esses documentos no formato pdf.

Grafia de termos científicos, comerciais, unidades de medida e palavras estrangeiras: os termos científicos devem ser grafados por extenso, em vez de seus correspondentes simbólicos abreviados. Incluem-se nessa categoria os nomes de compostos e elementos químicos e binômios da nomenclatura microbiológica, zoológica e botânica. Os nomes genéricos de produtos devem ser preferidos às suas respectivas marcas comerciais, sempre seguidos, entre parênteses, do nome do fabricante, da cidade e do país em que foi fabricado, separados por vírgula. Para unidades de medida, deve-se utilizar o Sistema Internacional de Unidades. Palavras em outras línguas devem ser evitadas nos textos em português, utilizar preferentemente a sua tradução. Na impossibilidade, os termos estrangeiros devem ser grafados em itálico. Toda abreviatura ou sigla deve ser escrita por extenso na primeira vez em que aparecer no texto.

ESTRUTURA DO ARTIGO

PESQUISAS ORIGINAIS devem ter no máximo 20 páginas com até 40 citações; organizar da seguinte forma:

Título em português: caixa alta, centrado, negrito, conciso, com um máximo de 25 palavras;

Título em inglês (obrigatório): caixa alta, centrado. Versão do título em português;

Resumo: parágrafo único sem deslocamento, fonte tamanho 11, espaço 1, justificado, contendo entre 150 e 250 palavras. Deve conter a apresentação concisa de cada parte do trabalho, abordando objetivo(s), método, resultados e conclusões. Deve ser escrito sequencialmente, sem subdivisões. Não deve conter símbolos e contrações que não sejam de uso corrente nem fórmulas, equações, diagramas;

Palavras-chave: de 3 a 5 palavras-chave, iniciadas por letra maiúscula, separadas e finalizadas por ponto. Deverá ser consultada a lista de Descritores em Ciências da Saúde-DECS, que pode ser encontrada no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br/>

Abstract (obrigatório): fonte tamanho 11, espaço 1, justificado, deve ser a tradução literal do resumo;

Keywords: **palavras-chave em inglês;**

Introdução: deve apresentar o assunto a ser tratado, fornecer ao leitor os antecedentes que justificam o trabalho, incluir informações sobre a natureza e importância do problema, sua relação com outros estudos sobre o mesmo assunto, suas limitações. Essa seção deve representar a essência do pensamento do pesquisador em relação ao assunto estudado e apresentar o que existe de mais significativa na literatura científica. Os objetivos da pesquisa devem figurar como o último parágrafo desse item.

Método: destina-se a expor os meios dos quais o autor se valeu para a execução do trabalho. Pode ser redigido em corpo único ou dividido em subseções. Especificar tipo e origem de produtos e equipamentos utilizados. Citar as fontes que serviram como referência para o método escolhido.

Resultados: Nesta seção o autor irá expor o obtido em suas observações. Os resultados poderão estar expressos em quadros, tabelas, figuras (gráficos e imagens). Os dados expressos não devem ser repetidos em mais de um tipo de ilustração.

Discussão: O autor, ao tempo que justifica os meios que usou para a obtenção dos resultados, deve contrastar esses com os constantes da literatura pertinente; estabelecer relações entre causas e efeitos; apontar as generalizações e os princípios básicos, que tenham comprovações nas observações experimentais; esclarecer as exceções, modificações e contradições das hipóteses, teorias e princípios diretamente relacionados com o trabalho realizado; indicar as aplicações teóricas ou práticas dos resultados obtidos, bem como, suas limitações; elaborar, quando possível, uma teoria para explicar certas observações ou resultados obtidos; sugerir, quando for o caso, novas pesquisas, tendo em vista a experiência adquirida no desenvolvimento do trabalho e visando a sua complementação.

Conclusões: Devem ter por base o texto e expressar com lógica e simplicidade o que foi demonstrado com a pesquisa, não se permitindo deduções. Devem responder à proposição.

Agradecimentos (opcionais): O autor deve agradecer às fontes de fomentos e àqueles que contribuíram efetivamente para a realização do trabalho. Agradecimento a suporte técnico deve ser feito em parágrafo separado.

Referências (e não bibliografia): Espaço simples entre linhas e duplo entre uma referência e a próxima. As referências devem ser numeradas na ordem em que aparecem no texto. A lista completa de referências, no final do artigo, deve estar de acordo com o estilo Vancouver (norma completa <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>; norma resumida http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). Quando a obra tiver até seis autores, todos devem ser citados. Mais de seis autores, indicar os seis primeiros, seguido de et al. Alguns exemplos:

Artigo publicado em periódico:

Lindsey CJ, Almeida ME, Vicari CF, Carvalho C, Yagui A, Freitas AC, et al. Bovine papillomavirus DNA in milk, blood, urine, semen, and spermatozoa of bovine papillomavirus-infected animals. Genet. Mol. Res. 2009;8(1):310-8.

Artigo publicado em periódico em formato eletrônico:

Gueiros VA, Borges APB, Silva JCP, Duarte TS, Franco KL. Utilização do adesivo Metil-2-Cianoacrilato e fio de náilon na reparação de feridas cutâneas de cães e gatos [Utilization of the methyl-2-cyanoacrylate adhesive and the nylon suture in surgical skin wounds of dogs and cats]. Ciência Rural [Internet]. 2001 Apr [citado em 10 Out 2008;31(2):285-9. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-84782001000200015.

Instituição como autor:

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. Med J Aust. 1996;164:282-4.

Artigo eletrônico publicado antes da versão impressa

Yu WM, Hawley TS, Hawley RG, Qu CK. Immortalization of yolk sac-derived precursor cells. *Blood*. 2002 Nov 15;100(10):3828-31. Epub 2002 Jul 5.

Livro (como um todo)

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

Capítulo de livro

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

RELATOS DE CASO CLÍNICO

Artigos predominantemente clínicos, de alta relevância e atualidade. Os relatos de caso devem apresentar a seguinte estrutura: título em português; título em inglês; resumo em português; palavras-chave; abstract; keywords; introdução; relato do caso; discussão; conclusão e referências. Não devem exceder 12 páginas, incluídos os quadros, as tabelas e as figuras, com até 30 citações.

ARTIGOS DE REVISÃO

Poderão ser aceitos para submissão, desde que abordem temas de interesse, atualizados. Devem ser elaborados por pesquisadores com experiência no campo em questão ou por especialistas de reconhecido saber. Devem ter até 20 páginas, incluindo resumos, tabelas, quadros, figuras e referências. As tabelas, quadros e figuras limitadas a 06 no conjunto, devem incluir apenas os dados imprescindíveis. As figuras não devem repetir dados já descritos em tabelas. As referências bibliográficas devem ser limitadas a 60. Deve-se evitar a inclusão de número excessivo de referências numa mesma citação.

Devem conter: título em português e inglês, resumo e abstract (de 150 a 250 palavras), palavras-chave/keywords, introdução, método, resultados e discussão, conclusão, agradecimentos (caso necessário), referências.

EDITORIAIS

Colaborações solicitadas a especialistas de áreas afins, indicados pela Conselho Editorial, visando analisar um tema de atualidade. Devem conter: Título em português e inglês, Autor, Palavras-chave, Keywords, Texto em português, Referências (quando necessário). Os trabalhos não devem exceder a 2 páginas.

Condições para submissão

Como parte do processo de submissão, os autores são obrigados a verificar a conformidade da submissão em relação a todos os itens listados a seguir. As submissões que não estiverem de acordo com as normas serão devolvidas aos autores.

1. A contribuição é original e inédita, e não está sendo avaliada para publicação por outra revista.
2. Os arquivos para submissão estão em formato Microsoft Word (DOC ou DOCX).

3. URLs para as referências foram informadas quando possível.
4. O texto do trabalho deve estar conforme as NORMAS da revista (em espaço 1,5, fonte 12 Time New Roman), Figuras e Tabelas inseridas no texto (logo após o seu chamamento, Figuras em resolução mínima de 300 DPI). Os trabalhos não devem exceder as 20 páginas em espaço 1,5. É importante ressaltar que pesquisas feitas com seres humanos e animais devem citar a aprovação da pesquisa pelo respectivo Comitê de Ética. A falta dessa aprovação impede a publicação do artigo. ATENÇÃO: trabalhos fora das Diretrizes para Autores não serão aceitos e serão devolvidos.
5. O texto segue os padrões de estilo e requisitos bibliográficos descritos em Diretrizes para Autores, na página Sobre a Revista.
6. Em caso de submissão a uma seção com avaliação pelos pares (ex.: artigos), as instruções disponíveis em Assegurando a avaliação pelos pares cega foram seguidas.

Declaração de Direito Autoral

Os autores devem revisar o trabalho antes de enviá-lo, autorizando sua publicação na revista Ciência e Saúde on-line.

Devem declarar que o trabalho, nem outro substancialmente semelhante em conteúdo, já tenha sido publicado ou está sendo considerado para publicação em outro periódico, no formato impresso ou eletrônico, sob sua autoria e conhecimento. O referido trabalho está sendo submetido à avaliação com a atual filiação dos autores. Os autores ainda concordam que os direitos autorais referentes ao trabalho se tornem propriedade exclusiva da revista Ciência e Saúde on-line desde a data de sua submissão. No caso da publicação não ser aceita, a transferência de direitos autorais será automaticamente revogada.

Todas as afiliações corporativas ou institucionais e todas as fontes de apoio financeiro ao trabalho estão devidamente reconhecidas.

Por conseguinte, os originais submetidos à publicação, deverão estar acompanhados de Declaração de Direitos Autorais, conforme modelo:

DECLARAÇÃO DE DIREITOS AUTORAIS

Nós, abaixo assinados, transferimos todos os direitos autorais do artigo intitulado (título) à revista Ciência e Saúde on-line.

Declaramos ainda que o trabalho é original e que não está sendo considerado para publicação em outra revista, quer seja no formato impresso ou no eletrônico. Certificamos que participamos suficientemente da autoria do manuscrito para tornar pública nossa responsabilidade pelo conteúdo. Assumimos total responsabilidade pelas citações e referências bibliográficas utilizadas no texto, bem como pelos aspectos éticos que envolvem os sujeitos do estudo.

Data:

Assinaturas

Política de Privacidade

Os nomes e endereços informados nesta revista serão usados exclusivamente para os serviços prestados por esta publicação, não sendo disponibilizados para outras finalidades ou a terceiros.