

RESISTÊNCIA BACTERIANA: a relação entre o consumo indiscriminado de antibióticos e o surgimento de superbactérias

Izabel Conceição Soares¹

Paula da Costa Garcia²

RESUMO

O uso excessivo de antimicrobianos aumenta o risco de resistência bacteriana e é uma preocupação frequente em todo o mundo. O número de medicamentos que tem efetividade contra as infecções tem se tornado cada vez mais restritos. Assim, objetivo deste trabalho foi compreender a relação entre o consumo indiscriminado de antibióticos e o surgimento de superbactérias. Inúmeras razões levam os prescritores a receitar abusivamente os antibióticos: a facilidade de se adquirir estes medicamentos e as vendas ilegais sem receitas ou mesmo adquiridas através de sobras de uma pessoa para outra acentua este fato. Com isso, doenças infecciosas se tornam cada vez mais difíceis de se combater e de se controlar, gerando custos elevados e mais internações hospitalares. Devido ao uso irracional de antibióticos é possível prever o desenvolvimento de cepas bacterianas cada vez mais resistentes, criando uma necessidade contínua de novos antibióticos, com novos mecanismos de ação. Ao escolher um antibiótico os prescritores devem se preocupar 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 destruir a resistência, a informação é um dos fatores determinantes no controle desta causa.

Palavras-chave: Resistência Bacteriana. Antibióticos. Mecanismos de Resistência. Uso Racional de Medicamentos

¹ Acadêmica do Curso de Farmácia da Faculdade Atenas

² Professora Orientadora do Curso de Farmácia da Faculdade Atenas

ABSTRACT

Overuse of antimicrobials increases the risk of bacterial resistance and is a frequent concern worldwide. The number of drugs that are effective against infections has become increasingly restricted. Thus, the objective of this work was to understand the relationship between the indiscriminate consumption of antibiotics and the emergence of superbugs. Numerous reasons lead prescribers to misuse antibiotics: the ease of getting these drugs and illegal sales without prescriptions or even acquired through leftovers from one person to another accentuates this fact. As a result, infectious diseases become increasingly difficult to combat and to control, leading to high costs and more hospitalizations. Due to the irrational use of antibiotics it is possible to predict the development of increasingly resistant bacterial strains, creating a continuous need for new antibiotics with new mechanisms of action. When choosing an antibiotic, prescribers should be concerned with the present and future interests of patients. The pharmaceutical professional has full capacity to act on several fronts to combat this health problem that plagues every population indiscriminately, how to integrate the body of multiprofessional health in the selection of medicines, in the search for new alternatives in the drug industry, aiming to destroy resistance, information is one of the determining factors in the control of this cause.

Key-words: Bacterial resistance. Antibiotics. Mechanisms of Resistance. Rational Use of Medications

INTRODUÇÃO

Os antibióticos são compostos naturais ou sintéticos, classificados como bactericidas, quando causam a morte da bactéria, ou bacteriostáticos, quando promovem a inibição do crescimento microbiano (GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010).

Os avanços nas pesquisas são importantes para o desenvolvimento de antibióticos eficazes, de baixo custo e que possam ser escolhidos em caso de resistência bacteriana. O uso indiscriminado, sem critérios de sua escolha, via de administração e duração do tratamento podem dificultar o diagnóstico de algumas

doenças, causar retardamento na maneira correta de tratamento e pode favorecer o surgimento de bactérias resistentes (GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010).

A resistência microbiana aos antibióticos tem crescido velozmente ao redor do mundo especialmente no ambiente hospitalar. As superbactérias são microrganismos que foram capazes de se adaptar geneticamente à ação de antibióticos amplamente utilizados nos tratamentos a infecções (PAULA et al., 2016)

A preocupação em se buscar novos métodos e ações para se evitar o desenvolvimento de bactérias resistentes aos antibióticos existentes até o momento foi o alicerce para a construção deste trabalho, que objetivou investigar a relação entre o consumo indiscriminado de antibióticos e o surgimento de superbactérias resistentes, bem como o papel do farmacêutico em programas para o uso racional de medicamentos.

ASPECTOS HISTÓRICOS SOBRE O DESENVOLVIMENTO DOS ANTIBIÓTICOS E SUAS RESPECTIVAS CLASSES

Durante toda a evolução da humanidade temos os relatos de várias tentativas do uso de substâncias e materiais com a intenção de secar lesões supurativas, curar febres, melhorar as dores etc. Enquanto a medicina era observacional, a clínica foi o recurso diagnóstico mais importante que existiu e ainda existe, porém, naquela época era o único. (LIVERMORE, 1996)

A descoberta da penicilina por Alexander Fleming, (1928), foi um marco na ciência e uma evolução para a população mundial, pois além de aumentar a expectativa de vida da população, revolucionou a economia, saúde, agricultura, agropecuária, etc. Além da relevância histórica, este fármaco deu início a novas pesquisas, com o desenvolvimento de novos fármacos, revolucionando o que chamamos de antibioticoterapia (PEREIRA; PITA, 2005).

Alguns autores diferenciam os termos antimicrobianos e antibióticos. Por antimicrobianos tem como entendimento substância que previne a proliferação de agentes infecciosos ou microrganismos ou que mata agentes infecciosos para prevenir a disseminação da infecção; sua obtenção se dá de forma sintética, a exemplo os quimioterápicos. Os antibióticos são substâncias químicas, naturais ou

sintéticas, com capacidade de impedir a multiplicação de bactérias ou de destruí-las (CARVALHO, 2012).

Os antibióticos de origem natural e seus derivados semi-sintéticos compreendem a maioria dos antibióticos em uso clínico e podem ser classificados em β -lactâmicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapeninas, oxapeninas e monobactamas), tetraciclinas, aminoglicosídeos, macrolídeos, peptídicos cíclicos (glicopeptídeos, lipodepsipeptídeos), estreptograminas, entre outros (lincosamidas, cloranfenicol, rifamicinas etc). Os antibióticos de origem sintética são classificados em sulfonamidas, fluoroquinolonas e oxazolidinonas (PATRICK, 2005)

O termo antibiótico na sua definição também tem história. Inicialmente a colocação deste termo foi proposto por Vuillemin em 1889, e definia o processo natural de seleção pelo qual um ser vivo combate um outro para assegurar sua sobrevivência. O nome de antibiótico foi usado por Waskman no ano de 1942 e deu uma redefinição necessária como substância químicas produzidas por microrganismos capazes de inibir o crescimento ou destruir bactérias e outros microrganismos (bactérias, fungos, actinomicetos). (SERRA, 2016)

Após Ehrlich ter dado início à era dos antibióticos através da descoberta da “magic bullet” (uma substância com atividade antimicrobiana, usada no tratamento da sífilis), Alexander Fleming, bacteriologista, descobriu acidentalmente a penicilina, quando verificou que uma das suas placas contendo culturas de estafilococos possuía um halo de inibição de crescimento, devido à presença de uma substância bactericida, produzida por um fungo contaminante denominado *Penicilium notatum* (FLEMING, 1929; MCKENNA, 2001; LIGON, 2004).

Somente, entre 1930 a 1940, Florey e Chain, dois talentosos investigadores, decidiram retomar a investigação iniciada por Fleming e conseguiram purificar e determinar a eficácia da penicilina, o que possibilitou a sua aplicação clínica e produção à escala industrial, desencadeando um avanço extraordinário para a medicina da época, ficando a penicilina conhecida como “o medicamento milagroso” (MCKENNA, 2001; RANG et al., 2008; CARLET et al., 2011). Ao longo dos seguintes anos, a antibioterapia tornou-se indispensável no tratamento de infecções bacterianas e nos dias de hoje, os antibióticos constituem um dos grupos de medicamentos mais receitados a nível mundial, devido à sua indiscutível utilidade terapêutica (INFARMED, 2009; INFARMED, 2011). Contudo, as resistências a estes milagrosos grupos terapêuticos têm aumentado dramaticamente

ao longo dos últimos anos, acabando por se chegar a uma nova era pré- antibiótica em que a sociedade é colocada em perigo. Atualmente, os antibióticos podem perder a sua eficácia nos próximos anos, devido à automedicação e ao uso irracional destes agentes terapêuticos, o que conduziu ao desenvolvimento de bactérias multirresistentes e algumas delas resistentes a todos os antibióticos disponíveis. Por isso, a necessidade do desenvolvimento de alternativas aos antibióticos torna-se cada vez mais indispensável para a saúde pública mundial (CARLET et al., 2011; CARLET e MAINARDI, 2012; CARLET et al., 2012b; ESCOBAR-PARAMO et al., 2012).

A mortalidade por infecções causadas pela bactéria ***Staphylococcus aureus*** na década de 40 era de 80%, na prática clínica anterior a introdução da penicilina. (DEURENBERG; STOBBERINCH, 2008). Com a antibioticoterapia, praticamente 100% dessas bactérias se mostraram sensíveis ao medicamento.

MECANISMO DE AÇÃO DAS DIFERENTES CLASSES DE ANTIBIÓTICOS

O antibiótico deveria ser prescrito de forma racional, com base em um diagnóstico concreto e não apenas em dados epidemiológicos de determinados agentes etiológicos. Porém, o consumo desnecessário e excessivo sem esta cuidadosa avaliação torna mais propício o desenvolvimento desta resistência, ocasionando-se um problema sério no tratamento das doenças infecciosas (FIOL et al., 2010).

Referente à atividade antibacteriana, podem ser bactericidas, quando têm efeito letal sobre a bactéria ou bacteriostáticos, quando interrompem a reprodução do microrganismo ou inibem seu metabolismo. Quanto ao mecanismo de ação, podem atuar na síntese da parede celular da bactéria, aumentar a permeabilidade da membrana da bactéria, agir na síntese proteica ou nos ácidos nucleicos do microrganismo (SILVA 2003).

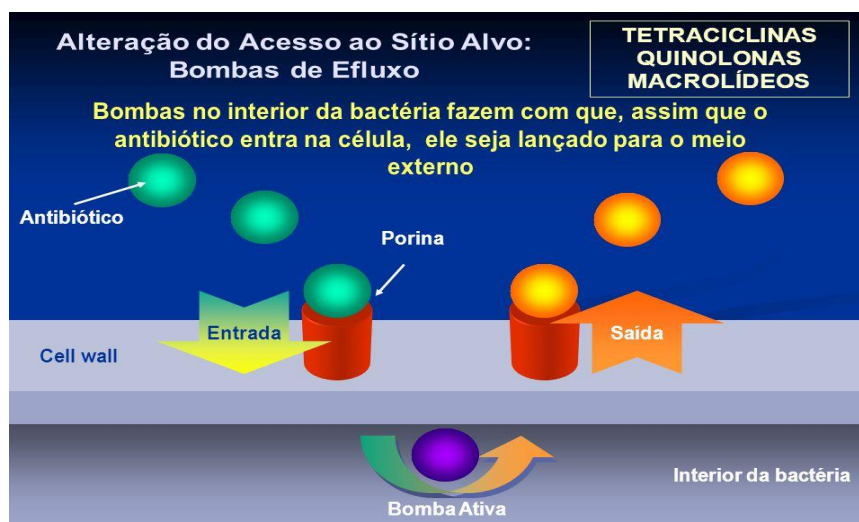
A Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2007 B. p. 01) relata que, para se obter êxito na ação do antimicrobiano, ele deverá “atingir concentração ideal

no local da infecção, ser capaz de atravessar, de forma passiva ou ativa a parede celular(...) e permanecer tempo suficiente para exercer seu efeito inibitório.

Com o passar dos anos, as bactérias rapidamente desenvolvem mecanismos de sobreviver aos antimicrobianos e se instalam com maior facilidade no hospedeiro, prejudicando-o e levando-o a quadros de infecções que variam de baixa a alta gravidade.

Um dos mecanismos de desenvolvimento de resistência bacteriana é a Bomba de Efluxo, cuja ação ocorre sobre tetraciclínas, quinolonas e macrolídeos (Figura 1).

Figura 1: Ação de bombas de efluxo principalmente sobre as tetraciclínas, quinolonas e macrolídeos.



Fonte: Souza (2014)

A especificidade do antibiótico pode variar em função da bomba de efluxo. O bombeamento é caracterizado pela ativação de antimicrobianos do meio intracelular para o extracelular; este mecanismo gera uma resistência bacteriana a determinados antimicrobianos, como é o caso da resistência às tetraciclínas codificada por plasmídeos em *Escherichia coli*, devido à presença de proteínas integrantes da membrana plasmática bacteriana (PIDDOCK, 2006).

Devido às várias mutações que ocorrem em seus repressores transcricionais, ocorre o aumento da síntese de proteínas que é o principal responsável pela resistência antimicrobiana. Essas mutações podem levar também

a um aumento da eficiência do transporte dos antibióticos para o exterior da célula (HARBOTTLE et al., 2006)

A figura 2 representa o mecanismo modificação do sítio ativo bacteriano.

Figura 2: Mecanismo de alteração do sítio de ação de antimicrobianos.

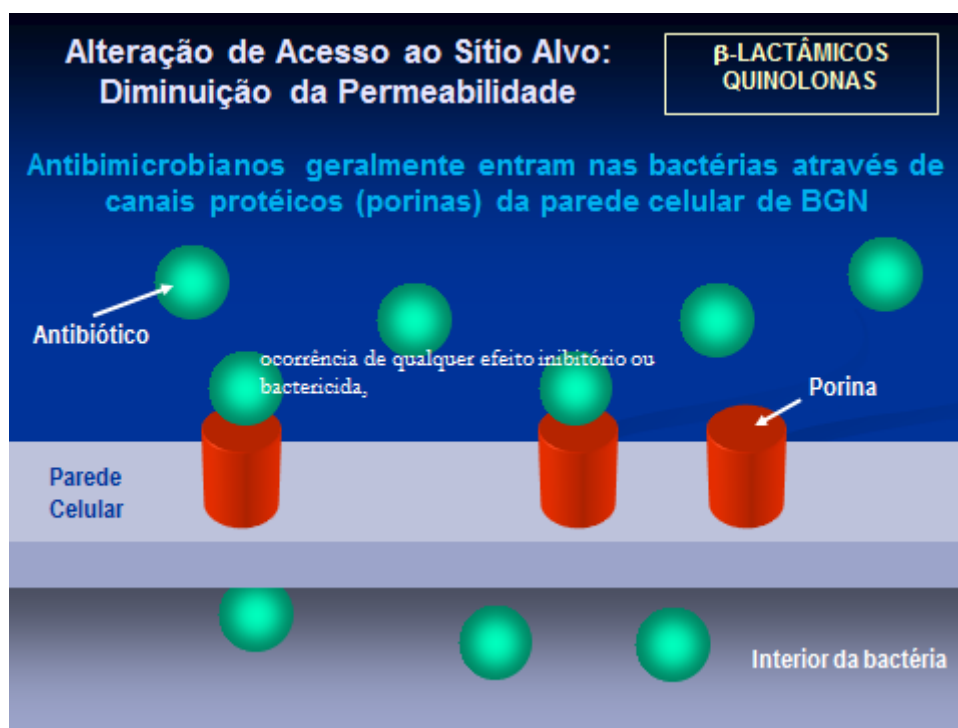


Fonte: Souza (2014)

Para impedir a ocorrência de qualquer efeito inibitório ou bactericida, a alteração do local-alvo de atuação de determinado antimicrobiano 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. A resistência a estes antimicrobianos é adquirida por mutações espontâneas em genes cromossômicos, levando a alterações no sítio de ação (topoisomerases). Ocorre essa resistência 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. (GEORGO PAPADAKPU; LIU, 1980).

A Figura 3 expõe o mecanismo de Alteração da Permeabilidade da Membrana Plasmática, contra a ação de β -lactâmicos e quinolonas.

Figura 3: Mecanismo de alteração do acesso ao sítio de ação: diminuição da permeabilidade.



Fonte: Souza (2014)

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 e imipenem. 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. (LIVERMORE, 2003).

A Figura 4 representa a Inativação do Antibiótico.

Figura 4: Inativação do Antibiótico



Fonte: Souza (2014)

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, destruindo-o antes que alcance o sítio de ação. A betalactamases e as aminoglicosidasas, produzidas por Gram- negativas e Grampositivas. Outro mecanismo ocorre pela (penicilinas) onde funcionais farmacologicamente importantes presentes em sua estrutura, criando funções inativas para o reconhecimento molecular. O mecanismo de resistência bacteriano mais importante e frequente é a degradação do β -lactamases hidrolisam a ligação amida do anel betalactâmico, 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. (DEL FIO 2010)

4 MECANISMO DE RESISTÊNCIA BACTERIANA

Segundo a Organização Mundial da Saúde (2010), a resistência bacteriana a medicamentos deveria ser vista há muito tempo como um problema de saúde pública, principalmente no âmbito hospitalar, já que é uma prática não muito recente, desta forma necessita a união dos países para implantação de providências e monitorização de estudos para melhor compreensão das infecções, concentrando suas ações em medidas de controle e de diagnósticos precisos com a finalidade do uso racional de antimicrobianos (OMS 2010).

Considera-se a resistência de uma bactéria a uma droga quando esta bactéria consegue crescer *in vitro* na concentração em que a droga alcança o ambiente do microrganismo. Ela pode desenvolver diversos mecanismos fisiológicos, ajustados geneticamente, para sobrevivência na presença do antimicrobiano em seu habitat, desde o impedimento da entrada da droga em seu interior até a destruição total ou parcial do medicamento (AMINOV, 2009).

Porém, por possuir uma capacidade determinada geneticamente, o microrganismo resistente a um ou vários antimicrobianos pode transferir essa característica a um outro microrganismo sensível, tornando-o também resistente (MIYAKE; KASAHARA; MORISAKI, 2003).

Com o surgimento de bactérias resistentes aos antibióticos limita o uso clínico de antibióticos e, à medida que as bactérias resistentes se tornam mais prevalentes, há uma crescente preocupação de que os antibióticos existentes se tornem ineficazes contra esses patógenos.

À medida que a resistência aumenta, a busca por novos medicamentos é inevitável e até mesmo fármacos mais antigos, que haviam deixado de ser prescritos vêm sendo utilizados e apresentando eficácia na solução de algumas infecções. Contudo, a indústria farmacêutica não vem suprimindo a necessidade da criação de novos antibióticos. Essa circunstância possibilita que doenças avancem cada dia mais sobre a população, dificultando o trabalho da equipe de saúde (OMS 2015).

Felizmente, a conscientização dos prescritores ao seguir diretrizes para a prescrição da antibioticoterapia e pacientes está aumentando, e as ações para

enfrentar a resistência aos antibióticos, remediar as lacunas de financiamento e as ineficiências do mercado são discutidas em nível internacional. Além disso, iniciativas estão sendo tomadas para melhorar o diagnóstico e promover o desenvolvimento de novos antibióticos que tenham uma vida útil mais prolongada. (OMS 2010).

A realização dos exames laboratoriais é de fundamental importância para um diagnóstico correto e sucesso no tratamento, desse modo diminuindo as falhas terapêuticas e consequentemente a resistência bacteriana (OMS 2013).

A ANVISA aprovou em 2011, com o objetivo de diminuir o número de infecções por cepas de microrganismos resistentes aos antimicrobianos, uma nova norma para regulamentar a venda de antibióticos no Brasil, sendo que os antibióticos só poderão ser vendidos sob a apresentação da receita médica em duas vias, e com o prazo de validade de até dez dias (ANVISA 2011).

Foram feitos avanços importante no conhecimento do metabolismo bacteriano. Isso ajudou a indicar qual droga seria a mais específica para determinada bactéria, mas ainda não soluciona o problema da resistência aos antimicrobianos.

ASPECTOS ATUAIS SOBRE O ENFRENTAMENTO DE SUPERBACTÉRIAS E AS PERSPECTIVAS PARA A SÍNTESE DE NOVOS ANTIBIÓTICOS

O uso excessivo e indiscriminado de antibióticos é um dos fatores que está estimulando a consolidação das Superbactérias. Quando uma colônia de bactérias recebe uma pequena dose de um determinado antibiótico, ocorre a morte da maioria delas, sobrevivendo aquelas portadoras de variações que conferem resistência ao medicamento. Os descendentes das bactérias sobreviventes não morrem com a mesma dose do antibiótico, evidenciando que as variações são hereditárias, se a dose do antibiótico for aumentada, novamente algumas resistentes à nova dose sobreviverão, enfim, prosseguindo com o aumento progressivo das doses dos antibióticos obtém-se, ao final, bactérias resistentes a altas dosagens do antibiótico. É interessante salientar que as variações genéticas são provocadas por mutações espontâneas. Logo, não é a presença do antibiótico que provoca o

aparecimento das mutações; na realidade elas surgem espontaneamente, e o antibiótico apenas seleciona as mais resistentes. Esses organismos não respondem aos antibióticos: é como se eles criassem uma barreira de proteção a esses medicamentos (OMS, 2016).

Por possuírem capacidade de criação de escudos contra os medicamentos mais potentes, esses organismos infectam pacientes geralmente debilitados em camas de hospitais e se espalham rapidamente pela falta de antibióticos capazes de contê-los. Com isso, as chamadas superbactérias são consideradas a próxima grande ameaça global em saúde pública pela OMS (Organização Mundial da Saúde). (OMS 2016).

Um exemplo é a ***Acinetobacter spp.*** A bactéria pode causar infecções de urina, da corrente sanguínea e pneumonia e foi incluída na lista da OMS como uma das 12 bactérias de maior risco à saúde humana pelo seu alto poder de resistência.

De acordo com a Anvisa, 77,4% das infecções da corrente sanguínea registradas em hospitais por essa bactéria em 2015 foram causadas por uma versão resistente a antibióticos poderosos, como os carbapenems. (ANVISA 2015).

Essa família de antibióticos é uma das últimas opções que restam aos médicos no caso de infecções graves.

Outro exemplo é a ***Klebsiella pneumoniae (KPC)***, naturalmente encontrada na flora intestinal humana, é considerada endêmica no Brasil. Outros tipos considerados de grande importância: **MRSA: (variante da *Staphylococcus aureus*)**, causa infecções no sistema respiratório e na pele; **NDM-1**. infecções na pele, **Enterococcus**: infecções no sistema urinário e nas válvulas do coração; **Proteus**: causadora de infecções no sistema urinário e nos intestinos; **Pseudomonas**: infecções pulmonares, urinárias e intestinais; **Streptococcus**: infecções no sistema respiratório; **Clostridium**: infecções nos intestinos; **Escherichia coli (com mutação em um dos genes)**: infecção intestinal.(ANVISA 2015).

Em outubro, a Anvisa emitiu um alerta sobre a detecção no Brasil de cepas da *E. coli*, resistentes a uma família de antibióticos chamada polimixinas. que se tornaram a última escolha de médicos frente a bactérias resistentes (ANVISA, 2016).

O mais preocupante é que essas cepas da *E.coli* têm a capacidade de trocar material genético com outras espécies de bactérias e transferir o gene da resistência às polimixinas a outros organismos - não apenas a sua prole.

Elas se multiplicam a cada 20 minutos. É uma competição difícil. Nós levamos anos para colocar um antibiótico no mercado, elas podem levar 20 minutos para mutarem e vencerem o remédio.(OMS, 2016).

As epidemias de bactérias resistentes incrementaram o interesse pela descoberta de novos antibióticos. Não obstante, os cientistas continuam as suas pesquisas na descoberta de novos antibióticos pesquisando outras fontes menos usuais, como o subsolo, a pele de sapos e certos insetos.

É preciso investir em pesquisas de novos medicamentos e vacinas, incentivar agências de financiamento e encorajar a comunidade científica a desenvolver novos medicamentos para evitar ou prevenir as doenças, cujos medicamentos, anteriormente ativos, tornaram-se ineficazes.. Entretanto, cabe ressaltar que mesmo os melhores esforços são lentos quando comparados à velocidade com que a resistência avança (OMS 2016).

Contudo, o processo de produção de um novo antibiótico é longo e dispendioso, sendo necessário cerca de 10 anos e muitos milhões de dólares até que um antibiótico seja colocado no mercado. Muitos dos esforços que têm sido efetuados para descobrir novos antibióticos em microrganismos do solo, resultam em compostos iguais ou muito semelhantes aos já existentes e, deste modo, a sua utilização massiva iria conduzir à emergência de resistência num período muito curto.(BARBOSA, 2014).

O uso adequado aplica a mesma pressão seletiva que o uso inadequado. A diferença é que podemos, e devemos, parar o uso inadequado porque ele não oferece nenhum benefício. Em contraste, o uso apropriado de antibióticos é necessário para reduzir a morbidade e a mortalidade decorrentes das infecções bacterianas. (CARNEIRO, et al., 2011).

Além disso, outros fatores também contribuem para o surgimento de superbactérias: Tratamento mais longo ou menor que o recomendado; uso de antibiótico para tratar doenças que não são infecções bacterianas, exemplo, gripe; uso de antibiótico não indicado para o tipo de bactéria que está causando a infecção; uso inadequado na área veterinária (animais utilizados para consumo humano); falta de um bom controle de infecções nos serviços de saúde.

No Brasil, a venda de antibióticos é acompanhada via internet pela Anvisa e pelas vigilâncias sanitárias de estados e municípios. Semanalmente as farmácias informam pelo sistema SNGPC todas as aquisições e vendas de antibióticos.

Além do monitoramento das vendas, a Anvisa também acompanha a qualidade dos antibióticos, por meio de avaliação em laboratório e define limites para a presença de resíduos de medicamentos veterinários em alimentos (ANVISA, 2016).

O sucesso na terapêutica antimicrobiana depende de três elementos: o fármaco, o hospedeiro e o microrganismo. O médico, ao fazer a escolha do antimicrobiano, deve levar em conta a relação existente entre o microrganismo e o fármaco (sensibilidade), a relação entre o microrganismo e o hospedeiro (doença) e ainda a relação entre o hospedeiro e o fármaco (farmacocinética). Se essas relações não forem cuidadosamente avaliadas, os resultados do tratamento escolhido podem ser comprometidos. (MINISTERIO DA SAÚDE, 2010). Não menos importante, é necessário também conhecer o fármaco a ser empregado: seu mecanismo de ação, propriedades farmacocinéticas e toxicidade seletiva.

Diante de tudo o que foi colocado sobre os riscos da utilização abusiva e irracional dos antimicrobianos, o papel do farmacêutico que atua nas farmácias e drogarias é fundamental. Este profissional não só pode, como deve contribuir para vencer a batalha contra as infecções, praticando a dispensação orientada e prestando serviços de atenção farmacêutica, seja pelo acompanhamento farmacoterapêutico, seja por ações educativas. O farmacêutico deve ter uma atitude proativa, buscando não apenas cumprir o disposto na legislação, que prevê a obrigatoriedade de apresentação da prescrição médica para realizar a dispensação. É possível fazer muito mais, buscando conhecimento, capacitando-se e interagindo com os demais profissionais da saúde envolvidos na cadeia do medicamento. Desta forma, o farmacêutico não estará apenas zelando pela saúde dos pacientes, mas também contribuindo para que a farmácia seja verdadeiramente reconhecida como estabelecimento de saúde (OMS 2010).

Por isso, um controle maior sobre o uso de antibióticos tem sido adotado por vários países Brasil, Rússia, Índia, China e África do Sul, para evitar que a banalização desses medicamentos deixe médicos e pacientes sem opção de tratamento. Desde dezembro, o Ministério da Saúde vem elaborando, com diferentes ministérios e a Anvisa, um plano nacional de combate a bactérias resistentes, a pedido da OMS. Alguns dos objetivos do material são fortalecer o conhecimento científico sobre o tema e expandir a rede de saneamento básico no país para ajudar a prevenir infecções.

CONCLUSÕES

A situação atual, em que o mundo se preocupa com o avanço das superbactérias, é consequência o uso indiscriminado dos antibióticos, o que resultou na seleção de microrganismos altamente resistentes. Para reverter este quadro, medidas devem ser tomadas em nível mundial, prescritores e dispensadores, órgãos regulamentares, juntamente com a indústria farmacêutica e a sociedade no geral, devem se conscientizar, o uso responsável do antibiótico proporciona benefícios para o tratamento.

A atenção farmacêutica propõe um profissional mais participativo com relação a comunidade e a saúde pública. A orientação individualizada, se torna imprescindível, ressaltando as peculiaridades existentes em cada fármaco, que poderá levar aos efeitos colaterais esperados, assim como, sua interação com alimentos, bebidas e outros fármacos. Estas medidas se converterão no êxito da terapêutica e no uso racional de medicamentos, como os antibióticos. Deste modo, compreendemos que, para minimizarmos o uso descontrolado dos antibióticos, serão necessários maior responsabilidade na prescrição e atenção especial na hora da dispensação pelo profissional farmacêutico.

REFERÊNCIAS

AMINOV, R.I. Minireview the role of antibiotics resistance. **Environmental microbiology**, v. 11, n. 12, p. 2970-2988, 2009.

ANVISA Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). [acesso em 2016 Nov 07] Disponível em http://www.anvisa.gov.br/divulga/public/livro_eletronico/infeccao.html

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Curso online: **Uso racional de antimicrobianos para prescritores. Módulo 3 - Resistência microbiana: mecanismos e** Impacto clínico. Anvisa/OPAS. Disponível em:

http://www.anvisa.gov.br/servicosadecontrole/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo3/mec_enzimatico.htm#. Acesso em 15/11/2016.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resistência Microbiana**. 2011. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/servicosadecontrole/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo3/mecanismos.htm. Acesso em: Jun. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário terapêutico nacional 2010: Rename 2010.7. ed.

BRICKS, L. F. **Uso judicioso de medicamentos em crianças**. Porto Alegre: J. Pediatra, v. 79, supl. 1, 2003.

CARLET, J. E MAINARDI, J.L. (2012). Antibacterial agents: back to the future. Can we live with only colistin, co-trimoxazole, and fosfomycin. *Clinical Microbiology and Infection*, 18(1), pp. 1-3.

CARLET, J.; RAMBAUD, C.; PULCINI, C. (2012b). WAAR (World Alliance against Antibiotic Resistance): Safeguarding antibiotics. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 1(1), p. 25.

CARNEIRO M, FERRAZ T, BUENO M, KOCH BE, FORESII C, LENA UF, MACHADO JÁ, RAUBER JM, KRUMMENAUER EC, LAZAROTO DM. O uso de antimicrobianos em um hospital de ensino: uma breve avaliação. *Revista Associação Médica Brasileira*, v.57, n.4, p.421-424, 2011.

CARVALHO, L. D. de. Antimicrobianos. [S.l.], [2012]. 61 p. Disponível em: <http://www.ufjf.br/microbiologia/files/2012/11/Antimicrobianos-final-mga.pdf>. Acesso em: 30 ago. 2016.

DEL FIO FS. Resistência Bacteriana [Internet]. Marília(SP): Universidade de Marília UNIMAR-SP; 2010. [acesso em 2016 NOV 22]. Disponível em: www.scielo.br 18

ESCOBAR-PARAMO, P.; GOUGAT-BARBERA, C.; HOCHBERG, M. E. (2012).

Evolutionary dynamics of separate and combined exposure of *Pseudomonas fluorescens* SBW25 to antibiotics and bacteriophage. *Evolutionary Applications*, 5(6), pp.583-592.

FIOL, F.S.D.; MATTOS-FILHO, T.R.; GROppo, F.C. **Resistência Bacteriana**. *Rev. Bras. Med.*: v.57, n.10, p. 1129:1132-1136-1129-1133-1138, out. 2010.

FLEMING, A. **Penicilina e suas aplicações práticas**. São Paulo: Progresso, 1947.

GEORGO PAPADAKOU, N.H., LIU, F.Y. Penicillin-binding proteins in bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* n.18, p.148-157, 1980.

GIL, A. **Como elaborar projetos de pesquisa**. 5. ed. São Paulo: Atlas, 2010.

GRILLO V. T. R. S et al. **Incidência bacteriana e perfil de resistência a antimicrobianos em pacientes pediátricos de um hospital público de Rondônia, Brasil**. *Revista Ciência Farm Básica Apl*, 2013.

GUIMARAES, D.; MOMESSO, L; PUPO, M. **Antibióticos**: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. *Química Nova*. v. 33. 2010.

HARBOTTLE, H., et al. Genetics of antimicrobial resistance. *Anim Biotechnol.* n.17, p.111- 124, 2006.

INFARMED. (2007). Relatório do Departamento de Medicamentos Veterinários - O Medicamento Veterinário Farmacológico. Abordagem Analítica. Lisboa, INFARMED.

INFARMED. (2011). *Prontuário Terapêutico 10*. Lisboa, INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, IP / Ministério de Saúde.

LIGON, B. L. (2004). Sir Alexander Fleming: Scottish researcher who discovered penicillin. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases*, 15(1), pp. 58-64.

LIVERMORE, D.M. **Bacterial resistance**: origins, epidemiology, and impact. *Clin Infect Dis.* n.36, p.S11-S23, 2003

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário terapêutico nacional 2010: Rename 2010. 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

MIYAKE. D.; KASAHARA, Y.; MORISAKI, H. Distribution and Characterization of Antibiotic Resistent Bacteria in the Sedimento f Southern Basin of Lake Biwa **Microbes and Environments**, v.18, n.1, p.24-31, 2003

OMS adverte sobre doenças resistentes a medicamentos, 2013. Disponível em: <<http://unicrio.org.br/oms-advertesobre-doencas-resistentes-a-medicamentos/>>. Acesso em: 30 jun. 2016.

OMS, Organización Mundial de laSalud. Estrategia Mundial OMS de contención de laresistencia a los antimicrobianos (Resumen). 2010.

PATRICK, G. L.; ***An Introduction to Medicinal Chemistry***, Oxford University Press: New York, 2005, cap.16;

PAULA, V.G.; QUINTANILHA, L.V.; SILVA, F.A.C; ROCHA, H.F.; SANTOS, F.L. **Enterobactérias produtoras de carbapenemase: prevenção da disseminação de superbactérias em UTI's**. Universitas: Ciências da Saúde, Brasília, v. 14, n. 2, p. 175-185, jul./dez. 2016

PEREIRA, A. L.; PITA, J. R. ALEXANDER FLEMING (1881-1955). Da descoberta da penicilina (1928) ao Prémio [sic] Nobel (1945). Revista da Faculdade de Letras, [S.I.], v. 6, p. 129-151, 2005. Disponível em: . Acesso em: 15 mai. 2016.

PIDDOCK, L.J.V. Clinically relevant chromosomally encoded multidrug resistance efflux pumps in bacterial. Clin. Microbiol. Rev., n. 19, p. 382-402, 2006.

PRODANOV, C.; FREITAS, E. **Metodologia do trabalho científico:** métodos e técnicas da pesquisa e do trabalho acadêmico. 2. ed. Novo Hamburgo: Feevale, 2013.

SERRA, H. A.A história dos antibióticos. [S.l.: S.n.: S.d.]. Disponível em:
<[http://profiva.dominiotemporario.com/doc/Micro_A%20Historia%20dos%20Antibiotic
os.pdf](http://profiva.dominiotemporario.com/doc/Micro_A%20Historia%20dos%20Antibiotic%20os.pdf)>. Acesso em: 11 nov. 2016.

SILVA, D. N. D. R., GALATO, D., & ALANO, G. M. Análise do Conhecimento e
opinião da população sobre a atual regulamentação para a venda de antibióticos no
Brasil. v.4, n.2, p.218-221, ago. /Dez, 2003