

RESISTÊNCIA BACTERIANA COMO CONSEQUÊNCIA DO USO INADEQUADO DE ANTIBIÓTICOS

BACTERIAL RESISTANCE AS A RESULT OF USE UNSUITABLE OF ANTIBIOTICS

ALINE DE SOUZA GOLL^{1*}, MARIA GRACIELA IECHER FARIA^{2*}

1. Acadêmica do curso de graduação em Farmácia da Faculdade Ingá; 2. Farmacêutica, Mestre em Biociências Aplicadas à Farmácia, Docente do Curso de Farmácia.

* Rodovia PR 317, 6114, Parque Industrial. Maringá, Paraná. Brasil. CEP: 87035-510. fariagraciela@gmail.com

Recebido em 27/10/2013. Aceito para publicação em 07/11/2013

RESUMO

A introdução dos antibióticos na terapêutica representa um grande avanço para saúde pública, contudo a utilização de forma indiscriminada na prevenção e tratamento de doenças permitiu a seleção de bactérias resistentes. Cada classe de antibacterianos possui mecanismos de ação diferentes, entre eles, a inibição da síntese de peptidoglicanos, proteínas, ácidos nucleicos e metabolitos essenciais, ou a mudança na permeabilidade da membrana plasmática. Entretanto muitas bactérias podem apresentar mecanismos de resistência, como os plasmídeos e os transposons, elementos genéticos que fornecem mecanismos adicionais para a modificação genética. Dentre os mecanismos de resistência adquirida destacamos: as alterações no sítio alvo a droga, o efluxo rápido do antibiótico e a inativação enzimática da droga. A resistência bacteriana é um sério problema do ponto de vista clínico e de saúde pública. A maioria das prescrições de antimicrobianos se mostra inapropriada: cerca de metade dos pacientes compram o medicamento para um dia de tratamento ou compram para um período de aproximadamente três dias. Tentar conscientizar prescritores, dispensadores e buscar apoio dos órgãos regulamentadores e fiscalizadores, bem como fornecer informações aos usuários pode ser uma estratégia, para reduzir os casos de resistência e preservar a eficácia dos antibióticos disponíveis.

PALAVRAS-CHAVE: Resistência bacteriana, uso racional de medicamentos, antibiótico.

ABSTRACT

The introduction of antibiotics in the therapy was a major breakthrough for public health, but the indiscriminate use in the prevention and treatment of diseases allowed the selection of resistant bacteria. Each class of antibacterial agents have different mechanisms of actions, including inhibition of peptidoglycan synthesis, proteins, nucleic acids, metabolites essential or the changes in plasma membrane permeability. However, many bacteria may exhibit resistance mechanisms such as plasmids and transposons, genetic elements that provide addi-

tional mechanisms for the genetic modification. Among the mechanisms of acquired the resistance include: changes in the drug target site, rapid efflux and enzymatic inactivation of the antibiotic drug. Bacterial resistance is a serious problem from the standpoint of clinical and public health. The majority of antimicrobial prescriptions are shown inappropriate: half of the patients purchase the remedies for one day of treatment or buy for a period of about three days. Try educate prescribers, dispensers and seek support of regulatory and inspection bodies, as well as provide information to users may be a strategy for reduce the cases of resistance and preserve the effectiveness of antibiotics available.

KEYWORDS: Bacterial resistance, rational use the drugs, antibiotic.

1. INTRODUÇÃO

Desde a descoberta do mais antigo antimicrobiano, vem-se registrando uma seleção dos microrganismos, causada, principalmente, pelo uso indiscriminado de antibióticos e quimioterápicos, resultando no desenvolvimento de espécies resistentes¹. O desenvolvimento de fármacos eficientes no combate a infecções bacterianas revolucionou o tratamento médico, ocasionando a redução drástica da mortalidade causada por doenças microbianas². Por outro lado, a disseminação do uso de antibióticos fez com que as bactérias também desenvolvessem defesas relativas aos agentes antibacterianos, com o conseqüente aparecimento de resistência. O fenômeno da resistência bacteriana a diversos antibióticos e agentes quimioterápicos impõe sérias limitações, às opções para o tratamento de infecções bacterianas, representando uma ameaça para a saúde pública^{3,4}.

As drogas antimicrobianas podem ser bactericidas (matam os microrganismo) ou bacteriostáticas (apenas impedem o crescimento). Na bacteriostase, as próprias defesas do hospedeiro, como a fagocitose e a produção de anticorpos, normalmente destroem o microrganismo⁵.

Cada classe de antibióticos tem um alvo específico

na célula bacteriana. Penicilina e alguns outros antibióticos inibem a síntese de peptidoglicanos, encontrados exclusivamente na parede celular bacteriana, consequentemente, a parede celular fica enfraquecida e a célula sofre lise. Uma vez que a penicilina age sobre o processo de síntese, somente células que estejam crescendo ativamente são afetadas por esses antibióticos – e, devido ao fato de que as células humanas não possuem parede celular constituída por peptidoglicano, a penicilina apresenta pouca toxicidade para as células do hospedeiro. Outros antibióticos com esse modo de ação são: cefalosporinas, bacitracina, vancomicina⁵.

Como a síntese de proteínas é comum a todas as células, sejam procarióticas ou eucarióticas, esse processo pareceria um alvo improvável para toxicidade seletiva. Entretanto, uma diferença notável entre procariotos é a estrutura de seus ribossomos. A diferença na estrutura ribossômica é a razão da toxicidade seletiva dos antibióticos que afetam a síntese de proteínas. Entre os antibióticos que interferem com a síntese de proteínas estão o cloranfenicol, a eritromicina, a estreptomina e as tetraciclina⁵.

Certos antibióticos, especialmente aqueles compostos por polipeptídeos, induzem mudanças na permeabilidade da membrana plasmática; essas mudanças resultam na perda de metabólitos importantes pela célula microbiana. Algumas drogas antifúngicas, como a anfotericina B, o miconazol e o cetoconazol, são eficientes contra uma gama considerável de doenças fúngicas⁵.

Vários antibióticos interferem nos processos de replicação de DNA e transcrição em microrganismos. Algumas drogas com essa atividade apresentam utilidade limitada, uma vez que também interferem no metabolismo de DNA e RNA de mamíferos. Entre os antibióticos que interferem na síntese de ácidos nucleicos estão as rifamicinas, quinolonas e fluoroquinolonas⁵.

Ainda existem alguns antimicrobianos que podem inibir a síntese de metabólitos essenciais. Uma atividade enzimática específica de um microrganismo pode ser inibida competitivamente por uma substância (antimetabólito) que se assemelha muito ao substrato normal de uma enzima. Entre os antibióticos que interferem na síntese de metabólitos essenciais estão as sulfonamidas⁵.

Mas muitas bactérias podem apresentar mecanismos de resistência. Como exemplo, existem os plasmídeos e os transposons, elementos genéticos que fornecem mecanismos adicionais para a modificação genética⁵.

Os plasmídeos são encontrados principalmente em bactérias. Os fatores R (fatores de resistência) conferem à célula hospedeira resistência a antibióticos, metais pesados ou toxinas celulares. Muitos fatores R contêm dois grupos de genes. Um grupo é denominado fator de transferência de resistência (FTR) e inclui genes para replicação do plasmídeo e conjugação. O outro grupo, o determinante-R, possui genes de resistência; ele codifica

a produção de enzimas que inativam certas drogas ou substâncias tóxicas⁵.

Os transposons são pequenos segmentos de DNA que podem se mover de uma região de uma molécula de DNA para outra. Também transportam outros genes não conectados ao processo de transposição. Por exemplo, os transposons bacterianos podem conter genes para enterotoxinas ou para resistência a antibióticos. Plasmídeos como os fatores R frequentemente são compostos de um conjunto de transposons⁵.

Os principais mecanismos de resistência são alterações no sítio alvo da droga, efluxo rápido do antibiótico e destruição ou inativação enzimática da droga⁵.

A síntese de proteínas envolve o movimento de um ribossomo ao longo de uma fita de mRNA. Vários antibióticos, especialmente aqueles pertencentes aos grupos de aminoglicosídeos, tetraciclina e macrolídeos, possuem um modo de ação que inibe a síntese proteica nesse sítio. Pequenas modificações no sítio podem neutralizar os efeitos dos antibióticos sem que ocorram alterações significativas nas funções celulares⁵.

Já no efluxo, certas proteínas na membrana plasmática de bactérias Gram-negativo agem como bombas que expõem os antibióticos, impedindo que alcancem uma concentração efetiva. Este mecanismo foi originalmente observado em antibióticos do tipo tetraciclina, mas também é responsável pela resistência a praticamente todas as principais classes de antibióticos. As bactérias normalmente apresentam muitas dessas bombas de efluxo para eliminar substâncias tóxicas⁵.

A destruição ou inativação enzimática afeta principalmente antibióticos que são produtos naturais, como as penicilinas e as cefalosporinas. Grupos de antibióticos totalmente sintéticos, como as fluoroquinolonas, apresentam menor probabilidade de serem afetados dessa maneira, embora possam ser neutralizados de outras formas. Isso pode refletir simplesmente o fato de que os micróbios tiveram pouco tempo para se adaptar a essas estruturas químicas menos familiares. Os antibióticos do tipo penicilina/cefalosporina e também os carbapenems compartilham uma estrutura, o anel β -lactâmico, que é alvo das enzimas β -lactamases que hidrolisam seletivamente essa estrutura⁵.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente artigo baseou-se em uma revisão bibliográfica, descritiva, qualitativa, que teve como fonte de pesquisa filtragem nos sites de busca *Scientific Eletronic Library Online* (SCIELO), Google Acadêmico e NCBI *Pubmed*.

Foram utilizados, para realização do mesmo os seguintes descritores: resistência bacteriana, uso racional de medicamentos, antibiótico, sendo os critérios de inclusão dos artigos foram àqueles publicados no

período de 1990 a 2012, relacionados às palavras-chave.

Ao final do levantamento bibliográfico, foram efetivamente utilizados 21 artigos, selecionados conforme a qualidade e relevância com o tema proposto.

3. DESENVOLVIMENTO

Segundo Gutierrez (1990)⁶, a resistência bacteriana a antibióticos é um sério problema do ponto de vista clínico e de saúde pública. Há evidências que o tratamento indiscriminado de animais com antibióticos torne seus produtos e derivados fonte para resistência aos antibióticos na espécie humana.

Coghlan (1996)⁷, afirmou que se amostras droga-resistente são transferidas para humanos, através do consumo de produtos de origem animal, essas amostras podem colonizar os novos hospedeiros e passar a sua resistência antimicrobiana para outra bactéria já presente. Rodrigues (2001)⁸, também demonstrou que o uso de drogas antimicrobianas tanto em humanos quanto em animais, ocasiona um aumento da resistência antimicrobiana nos microrganismos de sua microbiota normal e bactérias patogênicas.

Souza (1998)⁹ verificou que o desenvolvimento de resistência, por certas bactérias patogênicas é mais rápido que a capacidade da indústria para produzir novas drogas. A produção de novos fármacos segundo Vincent, envolve estudos precisos de seu mecanismo de ação, exaustivas pesquisas de eficácia e de segurança quanto ao seu uso. Esse processo em geral é demorado e pode levar vários anos, o que exige inúmeros ensaios laboratoriais e clínicos.

No âmbito das prescrições, Holloway (2003)¹⁰, relata que mais de 50% das prescrições de antimicrobianos se mostram inapropriadas, dois terços dos antimicrobianos são usados sem prescrição médica em muitos países, 50% dos consumidores compram o medicamento para um dia de tratamento e 90% compram-no para um período aproximado de três dias. Bricks (2003)¹¹ sustenta que é preciso desenvolver novos métodos de diagnóstico das doenças infecciosas, bem como educar médicos e leigos sobre o uso criterioso desses medicamentos. Akici (2004)¹² confirma os resultados observados por Bricks (2003)¹¹ e ainda revela que muitos pacientes têm dificuldade no entendimento do tratamento, pois alguns prescritores não lhes informam a respeito do diagnóstico, tampouco sobre quais drogas serão utilizadas e seus efeitos adversos, não deixam claro como administrar os medicamentos e, muitas vezes as prescrições são ilegíveis, somando-se a isso o fato de não haver uma assistência farmacêutica que propicie as informações essenciais para a completa adesão do paciente e faça um acompanhamento farmacoterapêutico destas prescrições.

Sancho-Puchades *et al.* (2009)¹³ e Gomez-Moreno *et al.* (2009)¹⁴ afirmam que a maioria das prescrições de antimicrobianos é desempenhada de maneira equivocada

e a maior parte dos profissionais emprega esses medicamentos por mais tempo que o necessário. Com isso, o risco de interações medicamentosas com essas drogas acaba por aumentar de modo considerável quando confrontadas com outras classes farmacológicas.

De acordo com Nicolini *et al.* (2008)¹⁵ os usuários devem ser informados sobre o diagnóstico e o andamento do tratamento até a sua conclusão, pois do contrário serão comprometidas a adesão à terapia e cada vez mais doenças serão reincidentes, além de proporcionar o aumento da resistência bacteriana.

Castro (2002)¹⁶ observou que nos países em desenvolvimento, poucos recursos são aplicados na monitoração sobre o uso racional de antibióticos, também são limitados os dados sobre o uso desses agentes em hospitais.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) propõe que, para o uso racional de medicamentos é preciso em primeiro lugar, estabelecer a necessidade do uso do medicamento; a seguir, que se receite o medicamento apropriado, a melhor escolha de acordo com as regras de eficácia e segurança comprovadas e aceitáveis. Além disso, é necessário que o medicamento seja prescrito adequadamente na forma farmacêutica, doses e período de duração do tratamento; que esteja disponível de modo oportuno, a um preço acessível, e que responda sempre aos critérios de qualidade exigidos; que se dispense em condições adequadas, com a necessária orientação e responsabilidade e, finalmente que se cumpra o regime terapêutico já prescrito de maneira adequada. Opinião semelhante também é proposta pela Política Nacional de Medicamentos.

Entretanto, o que se tem visto no Brasil confronta-se com a proposta da OMS. Segundo Barros (1997)¹⁷, pelo menos 35% dos medicamentos adquiridos no Brasil são feitos através de automedicação. Isso se deve a facilidade de se obter medicamento sem consulta e sem receita médica em várias farmácias, onde não raro se encontra o incentivo do balconista, interessado em ganhar uma comissão pela venda.

De acordo com Naves (2005)¹⁸, para tentar reduzir os problemas que estão associados ao uso inadequado de antibióticos, uma das providências seria instruir o paciente e garantir que este tenha total percepção da administração adequada e segura. A prática de atenção farmacêutica auxilia no entendimento do tratamento pelo paciente.

Grahame-Smith & Aronson (2004)¹⁹ afirmam que, no caso de antibióticos o paciente deve ter o conhecimento da duração de tratamento e do intervalo entre as administrações, garantindo que haja adesão completa ao tratamento, para que não haja diminuição da concentração plasmática, ou ainda ocorra ineficiência do fármaco e surgimento de resistência bacteriana.

Pedreira *et al.* (2004)²⁰ demonstraram que as difícu-

dades dos médicos em conjunto com a falta de entendimento dos pacientes explicam as elevadas taxas de resistência bacteriana. Wannmacher (2004)²¹ sustenta que o problema da resistência microbiana não vai ser resolvido pelo desenvolvimento de novos fármacos, mas pela urgente preocupação com a imediata redução do uso desnecessário e inapropriado dos antimicrobianos.

4. CONCLUSÃO

Os estudos relacionados aos antimicrobianos, no que diz respeito a reações adversas, resistência microbiana são bastante amplos e significativos. A conscientização dos prescritores, dispensadores e dos próprios usuários é muito deficiente. Oferecer educação continuada para os profissionais em parceria com órgãos regulamentadores e fiscalizadores, bem como informar para os pacientes que a proposta de alívio imediato do sofrimento, é um apelo atraente, contudo tem o seu preço, seria uma estratégia.

Alguns profissionais da saúde ainda não se deram conta do grande problema que é, para a saúde pública, o uso incorreto de antibióticos e a resistência bacteriana. Existe a necessidade de melhores critérios na prescrição, dispensação e no uso desses fármacos. Para diminuir a incidência de problemas relacionados a esses medicamentos são necessárias políticas de saúde que minimizem a prática da automedicação, tendo em vista a ascensão do uso racional de antibióticos e medicamentos em geral.

O farmacêutico é um dos profissionais competentes para avaliar as prescrições, apoiar o uso racional de medicamentos e praticar a atenção farmacêutica, propondo orientações e informações de modo imparcial sobre a utilização dos mesmos, visando uma melhor qualidade de vida para os pacientes.

REFERÊNCIAS

- [1] Peres BD, Rodriguez H. Are infections due to resistant pathogens associated with a worse outcome in critically ill patients? *J Infect.* 2003; 47:307-16.
- [2] Rang HP, Dale MM. *Farmacologia*, 4ª ed., Guanabara Koogan S.A.; Rio de Janeiro, 2001.
- [3] Varaldo PE. *J. Antimicrob. Chemother.* 2001; 50:1.
- [4] Wise R. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003; 51(Suppl. S2):ii5.
- [5] Tortora GJ, Funke BR. *Case, C. L. Microbiologia*. 10.ed. Porto Alegre: Artmed, 2012.
- [6] Gutierrez LM. *et al.* Incidence of staphylococci in ovine mastitic milk and antibiotic susceptibility of the strains. *Milchwissenschaft.* 1990; 45:778-81.
- [7] Coghlan A. Animal antibiotics threaten hospital epidemics. *New Scientist.* 1996; 7:151.
- [8] Rodrigues DPR. Papel dos alimentos na veiculação da resistência antimicrobiana. In: XII ENCONTRO NACI-
- ONAL DE ANALISTAS DE ALIMENTOS (ENAAAL), 12. Maceió- AL. Anais. 2001;33-4.
- [9] Souza CS. Uma guerra quase perdida. *Revista Ciência Hoje.* 1998; 23(138):27-35.
- [10] Holloway Y. WHO activities to contain antimicrobial resistance and promote Drug and Therapeutic Committees. Geneva: World Health Organization, Department of Essential Drugs and Medicines Policy, 2003. [palestra].
- [11] Bricks LF. Uso judicioso de medicamentos em crianças. *J. Pediatria.* 2003; 79:107 -14.
- [12] Akici A, Kalaca S, Ugurlu MU, Oktay S. Prescribing habits of general practitioners in the treatment of childhood respiratory – tract infections. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004; 60:211- 16.
- [13] Sancho-Puchades M, Herraéz-Vilas JM, Valmaseda-Castellón E, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Analysis of the antibiotic prophylaxis prescribed by spanish oral surgeons. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2009; 14:533-7.
- [14] Gómez-Moreno G, Guardia J, Cutando A, Calvo-Guirado JL. Pharmacological interactions of anti-microbial agents in odontology. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2009; 14: 123-8.
- [15] Nicolini P. et al. Fatores relacionados à prescrição médica em farmácia pública da região Oeste da cidade de São Paulo. *Rev. Ciência e Saúde Coletiva.* 2008; 13 (Sup):689-96.
- [16] Castro MS, Pilger D, Ferreira MBC, Kopittke L. Tendências na utilização de antimicrobianos em um hospital universitário. *Rev. Saúde Pública.* São Paulo. 2002; 36(5):553-8.
- [17] Barros JAC. A atuação dos balconistas de farmácia - ajudando a promover o uso racional de medicamentos? *J Bras Med.* 1997; 73 (2):120-7.
- [18] Naves JOS, Silver LD. Avaliação da assistência farmacêutica na atenção primária no Distrito Federal. *Rev. Saúde Pública.* 2005; 39:223- 30.
- [19] GRAHAME-SMITH, D. G. ARONSON, J. K. *Tratado de Farmacologia Clínica e Farmacoterapia*. 3ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.
- [20] Pedrera V, Schwarz H, Torre MP, Gil-Guillen V, Orozco D, Canelles JM. Análisis del consume de antibióticos em la Comunidad Valenciana durante los años 2000-2002. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004; 22:385-9.
- [21] Wannmacher L. Uso indiscriminado de antibióticos e resistência microbiana: uma guerra perdida? *Uso Racional de Medicamentos*, 2004; 1(4): 1-6.

