

## USO INDISCRIMINADO DE ANTIMICROBIANOS NA MEDICINA HUMANA

Márcia Regina Terra<sup>1</sup>, Rafaela Sterza da Silva<sup>2</sup>, Maria Gorete Nicollete Pereira<sup>3</sup>, Fernanda LI Nascimento<sup>4</sup>, Joaquina TZ Jeremias<sup>4</sup>.

### RESUMO

Os antimicrobianos foram desenvolvidos com grande sucesso para o tratamento de doenças infecciosas. No entanto, surgiram bactérias resistentes aos antimicrobianos o que se tornou um desafio para a clínica médica. Entre as causas do aumento da resistência bacteriana esta o uso indiscriminado destes medicamentos, onde a prescrição desnecessária visando satisfazer o desejo do paciente por efeitos rápidos devido a visão deturpada da população de que medicação é sinônimo de saúde leva ao uso irracional submetendo as bactérias a pressão seletiva antimicrobiana. Além disso, a automedicação com sobras de antimicrobianos também promove esse efeito. Desta forma, o presente estudo teve por objetivo realizar uma pesquisa do tipo revisão bibliográfica em que foi realizado o levantamento em livros e periódicos a cerca do uso indiscriminado de antimicrobianos.

**Palavra chave:** Antimicrobianos, resistência a antimicrobianos, microbiologia.

### ABSTRACT

Antimicrobials have been developed with great success for the treatment of infectious diseases. However, there were bacteria resistant to antimicrobial what has become a challenge for the medical clinic. Among the causes of the increase in bacterial resistance this indiscriminate use of these drugs, where the unnecessary prescription aiming to satisfy the patient's wish for rapid effects due to distorted view of the population that medication is synonymous with health leads to irrational use by subjecting the bacteria to pressure selective antimicrobial. Moreover, self-medication with antimicrobials remains also promotes this effect. Thus, this study aimed to conduct a survey of the type literature review that was conducted the survey in books and periodicals about the indiscriminate use of antimicrobials.

**Keyword:** Antimicrobial, antimicrobial resistance, microbiology.

1. Docente do Instituto de Ensino Superior de Londrina – INESUL, Mestre em Microbiologia pela Universidade Estadual de Londrina- UEL. 2. Docente do Instituto Federal do Paraná – IFPR, Especialista em Saúde Coletiva e da Família e pelo Instituto- UNIFIL. 3. Docente do Centro Universitário Filadelfia – UNIFIL, Especialista em Urgência e Emergência pela ProMinas – MG. 4. Discentes do curso de Enfermagem do Instituto de Ensino Superior de Londrina – INESUL.

## INTRODUÇÃO

Os antimicrobianos são fármacos de grande importância para a humanidade, pois seu uso pode prevenir e/ou tratar infecções bacterianas que são responsáveis por elevados índices de morbidade e mortalidade.

Para o tratamento de infecções bacterianas há antimicrobianos de largo espectro que atuam sobre bactérias Gram-positivas e Gram-negativas e de espectro limitado que atuam sobre Gram-positivas ou sobre Gram-negativas.

No entanto, seu emprego de forma indiscriminada culminou em um grave problema para a medicina mundial, a resistência a antimicrobianos. Atualmente, a resistência a antimicrobianos tem resultado na limitação das opções terapêuticas de infecções bacterianas e isto se deve em grande parte a pressão seletiva exercida pelo uso de antimicrobianos.

Sabe-se que as bactérias possuem um grande potencial para a aquisição de resistência a antimicrobianos seja por meio de mutações bem como por mecanismos de transferência horizontal de genes, dentre eles podemos ressaltar a conjugação como o mais prevalente. Desta forma, há indícios de que a transferência de genes de resistência a antimicrobianos no ambiente hospitalar entre bactérias pertencentes ao mesmo gênero e entre bactérias de diferentes gêneros é frequente, disseminando tais genes para bactérias patogênicas e para bactérias que pertencem a microbiota normal do hospedeiro.

Á vista disso justifica-se a relevância do presente artigo a imprescindibilidade de averiguar o uso indiscriminado de antimicrobianos e suas consequências.

Sendo assim, necessário que se implemente práticas que visem o uso racional de medicamentos pela população e pelos profissionais de saúde objetivando a minorar o isolamento de cepas multirresistentes, bem como evitar que o processo de pressão seletiva seja difundido. Devido a problemática

exposta alarmante e emergente, o presente estudo tem por objetivo realizar uma pesquisa do tipo revisão bibliográfica em que foi realizado o levantamento em livros e periódicos a cerca do uso indiscriminado de antimicrobianos.

## **METODOLOGIA**

O presente estudo é do tipo revisão bibliográfica onde foi realizado o levantamento em livros, periódicos, bancos de dados tais como: periódicos CAPES Lilacs, PubMed, Scielo e Web of Science.

## DESENVOLVIMENTO

### ANTIMICROBIANOS

Os antimicrobianos são fármacos utilizados no tratamento de doenças infecciosas são combatidas, sendo seu uso adequado umas das principais preocupações (RODRIGUES, et al., 2010)

São classificados como antimicrobianos as substâncias que atuam inibindo o crescimento ou provocando a morte de microrganismos. Estes são denominados como antibióticos quando são provenientes de substâncias naturais como, por exemplo, do metabolismo secundário de fungos ou como quimioterápicos quando obtido de forma sintética (SÁEZ-LLORENS et al., 2010). Quando causam a morte de bactérias são denominados bactericidas, já quando promovem a inibição do crescimento microbiano são denominados bacteriostáticos (GUIMARÃES et al., 2010).

Os antimicrobianos foram introduzidos na década de 50 para o tratamento de doenças bacterianas e até os dias atuais são uma importante ferramenta utilizada para combater diversos tipos de infecções (GROHMANN et al., 2003). No mercado farmacêutico há diversas famílias de antimicrobianos que apresentam diferentes mecanismos de ação (Tabela 1).

**Tabela 1 – Antimicrobianos e mecanismos de ação.**

Mecanismo de ação	Antimicrobianos
Inibição da síntese da parede celular	Penicilinas, cefalosporinas, carbapenems, monobactâmicos, glicopeptídeos (vancomicina).
Inibição da síntese proteica	Tetraciclinas, aminoglicosídeos, oxazolidononas, estreptograminas, macrolídeos, lincosamidas.
Inibição da síntese de	Fluoroquinolonas.

<b>DNA</b>	
<b>Inibição competitiva da síntese de ácido fólico</b>	Sulfonamidas, trimetopim.
<b>Inibição da síntese de RNA</b>	Rifampicina.

Fonte: Levy, 2002.

A evolução natural de doenças infecciosas foi modificada pelo desenvolvimento dos antimicrobianos resultando na limitação e cura destas patogenias (MOREIRA., 2004). Desta forma, após cirurgias, infecções em geral tais como as infecções respiratórias, parto e traumas graves, houve uma elevação da sobrevida sendo um dos fármacos mais vendidos em todo o mundo (VAN BOECKEL et al., 2014).

Para que a terapêutica seja eficiente alguns fatores devem ser observados quando prescritos antimicrobianos tais como: o conhecimento a respeito do hospedeiro; saber diferenciar colonização, contaminação e infecção; coleta de culturas; microbiologia clínica; microbiota habitual humana; mecanismo e espectro de ação, farmacocinética, farmacodinâmica e efeitos colaterais dos antimicrobianos (MOTA et al., 2010).

Ademais, a posologia inadequada do antimicrobiano (baixas doses e intervalos irregulares); antimicrobiano empírico sem ação contra a bactéria causadora da infecção (devido a negligência dos exames microbiológicos e ignorância da epidemiologia dos agentes mais comuns) e antimicrobiano prescrito sem existência de infecção (presença de outras doenças que apresentam alterações laboratoriais e clínicas semelhantes, mas não tratáveis com antimicrobianos) pode contribuir para a falha do tratamento(MOTA et al., 2010).

## **RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS**

Um dos maiores problemas do século XXI é a resistência a antimicrobianos (ARIAS *et al.*, 2009), onde alguns fatores podem induzir a ineficácia da terapêutica levando ao aumento do risco de resistência a antimicrobianos (MOTA *et al.*, 2010), tais como o uso excessivo que pode contribuir com a emergência de bactérias resistentes (RODRÍGUEZ-BAÑO *et al.*, 2008).

Os microrganismos resistentes são aqueles capazes de se multiplicar quando submetidos a concentrações sistêmicas ou mais altas dos agentes antimicrobianos na maioria das vezes atingíveis nos regimes terapêuticos normais dados a humanos (NCCLS, 2003). Este fenômeno tem múltiplas causas, algumas já bem determinadas, outras ainda a ser esclarecidas, sendo um fenômeno complexo (SHLAES, 1995).

A utilização generalizada de antimicrobianos na medicina humana e veterinária, nutrição de animais e agricultura e também à capacidade das bactérias serem altamente resistentes a muitos antimicrobianos utilizados resultam em pressão seletiva que tem impactado no aumento da prevalência de bactérias patogênicas resistentes a antimicrobianos (MATHUR *et al.*, 2005; GROHMANN *et al.*, 2003).

A resistência a antimicrobianos pode ser classificada como intrínseca, quando a espécie já possui genes de resistência e estes se encontram no cromossomo, ou extrínseca (adquirida) quando a resistência pode advir de uma mutação no DNA original ou à aquisição de material genético (ZARRILLI *et al.*, 2005) por meio de mecanismos de transferência horizontal de genes (THG).

Há descrito três mecanismos de THG, a transformação que ocorre quando a bactéria capta, incorpora e expressa um DNA que estava livre no ambiente; a transdução que envolve a transferência do DNA de bacteriófagos para bactérias e a conjugação que envolve a célula doadora portadora de plasmídeo, a célula receptora livre de plasmídeo e há a necessidade de contato físico para que ocorra a transferência do material genético (WOZNIAK *et al.*, 2010; STECHER *et al.*, 2013).

Além do efeito direto da resistência a antimicrobianos sobre a saúde humana, sendo os patógenos fármaco-resistentes a terapêutica comuns em

hospitais e também cada vez mais presentes nas comunidades uma grave e crescente ameaça à saúde no mundo, há também um custo econômico para programas de saúde (KNOBLER *et al.*, 2003).

## **USO INDISCRIMINADO DOS ANTIMICROBIANOS**

Um dos grandes responsáveis pelo aumento do número de microrganismos resistentes a antimicrobianos foram: o uso adequado e inadequado, tanto profilático quanto empírico, doses subterapêuticas e duração prolongada, bem como a indicação para febre de origem obscura sem diagnóstico definido e infecções virais, o uso excessivo e/ou indiscriminado dos antimicrobianos e a pressão seletiva exercida sobre os microrganismos que advém principalmente da utilização generalizada de antimicrobianos na medicina humana e veterinária, nutrição de animais e agricultura são equívocos comuns que resultam em um grande impacto sobre a emergência de bactérias patogênicas resistentes a antimicrobianos (CARNEIRO, *et al.*, 2011).

Além disso, diversos gêneros bacterianos são reconhecidos por sua capacidade de multirresistência. Isto se deve em grande parte as expectativas dos pacientes ao buscar auxílio médico, haja visto que a população tem uma imagem onde os medicamentos são ferramentas eficientes na obtenção de saúde, a prescrições inapropriadas, seleção da medicação, prescrição, posologia errônea, automedicação, a indústria farmacêutica, a qual possui estratégias extremamente eficazes de persuasão no que se refere à necessidade do uso de seus produtos, junto não só à população quanto aos próprios médicos (GROHMANN *et al.*, 2003; MATHUR *et al.*, 2005; FEITOSA *et al.*, 2006; WANNMACHER., 2004).

Previamente a prescrição da antibióticoterapia é recomendado a realização do exame de antibiograma para que desta forma se racionalize a utilização de antimicrobianos, isto se justifica pelo fato que a não identificação do patógeno pode mascarar o diagnóstico, causar toxicidade grave, assim como selecionar microrganismos resistentes (MAIER *et al.*, 2007). Mas, a identificação do agente etiológico nem sempre é possível inviabilizando também o antibiograma (BRASIL, 2001). Nestes casos deve se avaliar fatores

como: o local de ação, a microbiota normal, os prováveis agentes etiológicos, perfil de sensibilidade, resistência dos micro-organismos aos agentes antimicrobianos e o seu custo para a prescrição do antimicrobiano (DE OLIVEIRA et al., 2010).

Outro agravante é a deficiência de recursos de diagnóstico laboratorial ou a inutilização destes quando disponíveis agravam ainda mais essa situação, porque várias vezes os profissionais da área praticam equívocos de procedimento e prescrevem antimicrobianos de forma desnecessária (MOTA et al., 2005).

## **USO RACIONAL DE ANTIMICROBIANOS**

Devido à problemática exposta faz-se necessário o uso racional de medicamentos (URM) que é definido como o processo que abrange a prescrição adequada, a distribuição oportuna e a valores acessíveis, assim como a dispensação em condições apropriadas e o consumo nas doses indicadas, nos intervalos definidos e no período de tempo indicado de medicamentos eficientes, seguros e de qualidade suscitando a obtenção de sucesso clínico com mínima toxicidade para o paciente e diminuindo o impacto sobre a resistência microbiana (BRASIL, 2001; DELLIT et al., 2007).

A prática de programas de controle do uso de antimicrobianos de forma a aperfeiçoar o tratamento visando a prevenção do aparecimento de bactérias resistentes foi relatado nos estudos de Mota (2010), Wannmacher (2004) e Paterson et al., (2006).

Uma das medidas adotadas que vem de encontro a necessidade do uso racional de antimicrobianos trata-se da Portaria RDC 44, de 26 de outubro de 2010, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) outorga o Regulamento técnico sobre a dispensação e controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição médica. O documento apresenta 14 artigos, 4 parágrafos, normatizando 93 substâncias (BRASIL, 2010).



Já no ano de 2011, foi lançada uma nova resolução, a Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 20, de 5 de maio de 2011. Segundo a RDC nº 20 a receita tem validade de 10 dias após a data da emissão e aumentou o número para 119 substâncias antimicrobianas de venda controlada (BRASIL, 2011).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Os antimicrobianos são fundamentais para o tratamento de infecções bacterianas, sem estes fármacos muitas mortes por consequência de doenças infecciosas bacterianas não poderiam ter sido evitadas. No entanto, seu uso indiscriminado tem acarretado em pressão seletiva sobre os microrganismos, selecionando cepas resistentes o que limita a terapêutica.

O uso racional de antimicrobianos é uma das formas mais eficientes para minorar a emergência de cepas microbianas de interesse clínico humano e veterinário, onde o uso racional não se restringe somente a posologia adequada, mas também a prescrição, a venda regulada e a realização de exames a fim de identificar e conhecer o agente etiológico.

Agindo com programas de educação e controle em diversas frentes tais como, a população e os profissionais de saúde e com o estudo de novos fármacos poderemos vislumbrar um horizonte que não nos leve somente a resistência a antimicrobianos.

## REFERÊNCIAS

ARIAS CA, MURRAY BE. **Antibiotic-resistant bugs in the 21<sup>st</sup> century—a clinical super-challenge**. N Engl J Med, n.360, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. SUS/MS nº 26 de outubro de 2010. Resolução Colegiada da Agência Nacional da Vigilância Sanitária, 2010. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria SVS/MS nº 20, 5 de maio de 2011. Resolução Colegiada da Agência Nacional da Vigilância Sanitária. 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. SUS/MS nº 26 de outubro de 2010. Resolução Colegiada da Agência Nacional da Vigilância Sanitária, 2010

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Gerência-Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde. Unidade de Controle de Infecção em Serviços de Saúde. **Consenso sobre o uso racional de antimicrobianos**. Brasília, DF, 2001. 36 p.

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.

DELLIT TH, OWENS RC, MCGOWAN JE, GERDING DN, WEINSTEIN RA, BURKE JP & BRENNAN PJ. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. **Clinical infectious diseases**, v.44, n.2, p. 159-177, 2007.

DE OLIVEIRA KR, MUNARETTO P. Uso racional de antibióticos: Responsabilidade de prescritores, usuários e dispensadores. **Revista Contexto & Saúde**, v. 9, n. 18, 2010.

FEITOSA FP. **O papel do farmacêutico no controle do uso racional de antibióticos**. 2006. 45 f. Monografia (Curso de Especialização em Ciências farmacêuticas) – Escola de Saúde Pública do Ceará, Crato, 2006.

GUIMARÃES DO, MOMESSO LS, PUPO MT. Antibióticos: Importância Terapêutica e Perspectivas para a Descoberta e Desenvolvimento de Novos Agentes. **Revista Química Nova**, v.33, n.3, p.667-679, 2010.

GROHMANN E, MUTH G, ESPINOSA M. Conjugative Plasmid Transfer In Gram-Positive. Bacteria microbiology and molecular biology. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v. 67, n. 2, p. 277–301, 2003.

KNOBLER SL, LEMON SM, NAJAFI M, BURROUGHS T. The resistance phenomenon in microbes and infectious disease vectors: implications for human health and strategies for containment. In: Forum on Emerging Infections Board on Global Health. Institute of medicina of the national academies. Washington, D.C, 2003.

LEVY SB. The Antibiotic Paradox: How Misuse of Antibiotics Destroys their Curative Powers, **Perseus Cambridge**, 2002.

MOTA LM, VILAR FC, DIAS LBA, NUNES TF, MORIGUTI JC. Uso racional de antimicrobianos. **Simpósio: Condutas em enfermagem de clínica médica de hospital de média complexidade - Parte 1** Capítulo VIII Medicina (Ribeirão Preto) 2010; 43(2): 164-72

MOTA RA, DA SILVA KPC, DE FREITAS MFL, PORTO WJN & DA SILVA LBG. Utilização indiscriminada de antimicrobianos e sua contribuição a multirresistência bacteriana. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, n.42, v.6, p. 465-470, 2005.

MAIER CR, ABEGG MA. **Avaliação** da utilização de antibióticos por profissionais de saúde e pela população na cidade de Toledo, Paraná, Brasil. **Arquivos de Ciência da Saúde Unipar**, v. 11, n. 1, 2007.

MATHUR S, SINGH R. Antibiotic resistance in food lactic acid bacteria – a review. **International Journal Food of Microbiology**, v.105, p. 281-295, 2005.

MOREIRA LB. Princípios para uso racional de antimicrobianos. **Revista AMRIGS**, v. 48, n.2, 2004.

NCCLS. *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard—Sixth Edition*. NCCLS document M7-A6

PATERSON DL. The role of antimicrobial management programs in optimizing antibiotic prescribing within hospitals. **Clinical Infectious Diseases**. n. 42:S90–S95,2006.

RODRIGUES FDA, BERTOLDI AD. Perfil da utilização de antimicrobianos em um Hospital Privado. **Revista Ciência & Saúde Coletiva**, v.15, p.1239-1247, 2010.

RODRÍGUEZ-BAÑO J, ALCALÁ JC, CISNEROS JM et al. Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli. **Archives of Internal Medicine**, n.168, v.17,2008.

SÁEZ-LLORENS X, CASTREJÓN-DE WONG M, CASTAÑO E, DE SUMAN O, MORÓS D, DE ATENCIO I. Impact of an antibiotic restriction policy on hospital expenditures and bacterial susceptibilities: a lesson from a pediatric institution in a developing country. **The Pediatric Infectious Disease Journal**,v.19, 2000.

SHLAES D. Mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents. In: Mayhall CG, editor. **Hospital epidemiology and infection control**. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995. p. 965-80.

STECHER B, MAIER L, HARDT WD. 'Blooming' in the gut: how dysbiosis might contribute to pathogen evolution. **Nature Reviews Microbiology**, v. 11, p. 277-284, 2013.

VAN BOECKEL TP, GANDRA S, ASHOK A, CAUDRON Q, GRENFELL BT, LEVIN SA, & LAXMINARAYAN R. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. **The Lancet Infectious Diseases**, v.14, n.8, 2014.

WANNMACHER LENITA. Uso indiscriminado de antibióticos e resistência microbiana: Uma guerra perdida? **Uso racional de medicamentos: temas selecionados**, v. 1, n. 4, 2004. ISSN 1810-0791

WOZNIAK RAF, WALDOR MK. Integrative and conjugative elements: mosaic mobile genetic elements enabling dynamic lateral gene flow. **Nature Reviews Microbiology**, v.8, p. 552-563, 2010.

ZARRILLI R, TRIPODI MF, POPOLO AD, FORTUNATO R, BAGATTINI M, CRISPINO M, FLORIO A, TRIASSI M, UTILI R. Molecular epidemiology of high-level aminoglycoside-resistant enterococci isolated from patients in a university hospital in southern Italy. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 56, p.827-835, 2005.