
RESISTÊNCIA BACTERIANA RELACIONADA AO USO INDISCRIMINADO DE ANTIBIÓTICOS

Alysson Ribeiro Teixeira¹, Ana Flávia Costa Figueiredo¹, Rafaela Ferreira França²

¹ Graduando(a) do Curso de Biomedicina da Faculdade De São Lourenço – UNISEPE.

² Doutora em Engenharia Biomédica pela Universidade Castelo Branco, Mestre em Ciências Biológicas pela Universidade do Vale do Paraíba, Graduada em Farmácia e Bioquímica pela Universidade Federal de Juiz de Fora, Docente responsável pelo núcleo de Pesquisa e Iniciação Científica da Faculdade de São Lourenço – UNISEPE, Rua Madame Schmidt, 90, Federal, São Lourenço, MG. rffranca@yahoo.com.br.

RESUMO

O presente trabalho apresenta a resistência bacteriana, especialmente quando causada pelo uso indiscriminado de antibióticos. Este é um problema mundialmente abrangente segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2018), constituindo assim um problema clínico e de saúde pública. Para entender essa problemática foram expostos tanto aspectos relacionados à farmacologia dos antibióticos, demonstrados através da farmacodinâmica dos principais grupos, bem como mecanismos através dos quais as bactérias podem se tornarem resistentes a estes. As informações obtidas reforçam a necessidade de medidas de prevenção contra a resistência bacteriana, que incluem principalmente, a conduta consciente do clínico ou prescritor, a qual deve basear-se em exames microbiológicos adequados, mas também do paciente, que precisa ser conscientizado acerca dos riscos da automedicação e da importância da adesão à terapia antimicrobiana adequada.

PALAVRAS CHAVES: gestão de antimicrobianos, resistência a antibióticos, farmacoresistência bacteriana.

1 INTRODUÇÃO

A resistência pode ser apontada como um acontecimento ecológico que advém de mutações, transdução ou seleção. Essas variações podem ocorrer como uma resposta da bactéria à utilização de antibióticos e sua presença no ambiente, podendo levar à mudança de genes entre linhagens dos mesmos gêneros ou de gêneros diferentes. Antes do século XXI a resistência bacteriana acontecia principalmente em hospitais; atualmente, a resistência está agregada a vários meios e pode chegar aos indivíduos saudáveis (GUIMARÃES, MOMESSO e PUPPO, 2010).

As bactérias são uns dos seres mais numerosos que se tem no planeta, encontradas praticamente em todo lugar, desde matéria orgânica em decomposição até dentro de organismos realizando um processo de simbiose. Porém, existem algumas que são prejudiciais à saúde humana, causando inúmeras patologias, podendo causar a morte de um indivíduo. Possuem um curto período de geração, minutos a horas, podendo responder rapidamente às mudanças do ambiente em que estão. Assim, a resistência bacteriana remete uma consequência da habilidade da população bacteriana em se adaptar (SANTOS, 2004).

Especificamente, a resistência aos antimicrobianos acontece quando a bactéria expressa genes que permitem a mediação no mecanismo de ação do antibiótico por transmutação espontânea de DNA ou por modificação e transmissão de plasmídeos (SANTOS, 2004).

Os antibióticos podem ser naturais ou sintéticos. São capazes de impedir a multiplicação ou gerar a morte de fungos ou bactérias, assim classificados como microbicidas, os quais causam a morte dos microrganismos, ou “státicos”, os quais favorecem o bloqueio do desenvolvimento microbiano (GUIMARÃES, MOMESSO e PUPPO, 2010).

O uso impróprio e exagerado de antibióticos sem avaliação adequada leva ao progresso da resistência, aquisição de mecanismos biológicos de barreira, transformando-se em um obstáculo difícil na terapia das enfermidades. Esse acontecimento ocorre em incidência maior em áreas hospitalares onde a utilização dessas substâncias é recorrente (KADOSAKI, SOUSA e BORGES, 2012).

Hoje em dia os antibióticos estão entre os fármacos mais prescritos. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) cerca de 50% das prescrições não são necessárias (WANNMACHER, 2004). Estudos sugerem que para o uso seguro da antibioticoterapia, o ideal é a realização prévia de um antibiograma, para que o tratamento

seja o mais seletivo possível, evitando a toxicidade e mascarar um falso resultado (VIEIRA e VIEIRA, 2017).

Sendo assim, o objetivo desta revisão de literatura é ressaltar a problemática dos antibióticos e seu uso indiscriminado, apontando os mecanismos envolvidos no desenvolvimento da resistência e a importância da análise laboratorial adequada a fim de confirmar diagnósticos de doenças, e avaliar o prognóstico dos quadros, evitando o desenvolvimento e a propagação de superbactérias.

2 METODOLOGIA

Foi realizada de uma revisão de literatura, utilizando por meio de pesquisas de artigos nos seguintes bancos de dados bibliográficos: Google Acadêmico, Biblioteca Científica Eletrônica Virtual (SciELO), Biblioteca Nacional de Medicina (PubMed) e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), nos idiomas português (nacional) e o de Portugal, inglês e espanhol, no período de 2000 à 2018. Como descritores foram utilizados os termos “gestão de antimicrobianos”, “resistência a antibióticos”, “farmacorresistência bacteriana”, conforme os

Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) (2019). Os critérios de exclusão foram: “levantamentos de casos”, “infecções hospitalares” e artigos que continham apenas dados estatísticos.

3 DESENVOLVIMENTO

3.1 Contexto histórico

A infecção hospitalar vem desde 325 d.C., quando se abrigavam doentes em um mesmo local. No século XIX medidas de assepsia foram criadas com o intuito de diminuir ao máximo os índices de infecção. Em 1847, um estudo realizado por Ignaz Semmelweis, que observou que o número de casos de febre puerperal havia diminuído após a implementação da

lavagem das mãos, sendo que, nos anos seguintes também foram adotadas o uso de luvas, aventais, máscaras e a esterilização dos instrumentos cirúrgicos (SANTOS, 2004).

As bactérias são seres unicelulares, vistas pela primeira vez em 1670 por Van Leeuwenhoek, após a invenção do microscópio. Louis Pasteur, demonstrou que apenas algumas linhagens de bactérias causavam doenças. Após a segunda metade do século XIX, Robert Koch, identificou microrganismos causadores das doenças de tuberculose, cólera e febre tifoide. Porém apenas em 1928, Alexander Fleming descobriu a penicilina, uma substância produzida por uma espécie de fungo que controlava a proliferação bacteriana tornando-se um marco importante para a saúde, elevando a média de expectativa de vida em oito anos (GUIMARÃES, MOMESSO e PUPPO, 2010; DIAS, MONTEIRO e MENEZES,

2010). No começo dos anos 1940, o antibiótico penicilina era o medicamento de escolha para o tratamento das infecções por *S.aureus*, já em 1942 foi descrito o primeiro acontecido de resistência a este medicamento, devido ao gene plasmidial que codifica a beta-lactamase ou penicilinase, uma enzima que destrói o anel beta-lactâmico da penicilina, fazendo com que se inativem (OLIVEIRA et al., 2014).

Os antibióticos beta-lactâmicos são uma classe ampla de antibiótico, possuem o núcleo beta-lactâmico em sua estrutura molecular, gerando um número grande de haptenos, e após a junção com os tecidos e proteínas plasmática são identificados pelo o sistema imunológico. São exemplos de antibióticos beta-lactâmicos: cefalosporinas, as penicilinas, os carbapenens e os monobactams (MALAMAN et al., 2011).

A primeira pessoa a utilizar o termo antibiótico foi Waksman, em 1942, antes era chamado de antibiose; foi conceituado como sendo uma substância de origem bacteriana e fúngica (MORAES, ARAÚJO e BRAGA, 2016). Depois da Segunda Guerra Mundial, apareceram as primeiras cepas bacterianas resistentes a Penicilina e a outros fármacos com a mesma base antibacteriana. A resistência bacteriana em termos históricos mostra-se como adaptação ao meio em que está o microrganismo, seguindo assim o conceito descrito por

Darwin “O que sobrevive não é o mais forte, e sim aquele que se adapta melhor” (SILVEIRA et al., 2006).

3.2 O uso de antimicrobianos

Os antimicrobianos são fármacos de origem natural ou sintética, com a finalidade de destruir ou suprimir o crescimento e o desenvolvimento de patógenos, sua utilização na área clínica melhorou o prognóstico de doenças infecciosas (VIEIRA e VIEIRA, 2017).

Ao longo dos anos a estreptomicina, a tetraciclina, os quinolonas, os antifúngicos, os antiparasitários, os antivirais, conhecidos como antimicrobianos, salvam vidas, reduzem os agouros das enfermidades, permitindo também o desenvolvimento de procedimentos cirúrgicos complexos, dentre outras funções (ANDRADE, LEOPOLDO e HASS, 2005).

Eles são a segunda classe de fármacos mais utilizada, responsável por 20 a 50% de despesas hospitalares, prescrita em larga escala em ambulatórios e também como automedicação, sendo que esse amplo uso de antimicrobianos, pode afetar de forma significativa, não só a microbiota do paciente que faz uso dessa droga, como também a ecologia microbiana de outros pacientes (MOTA et al., 2010).

O uso indiscriminado de antibióticos foi descrito por Scheckler e Bennet que observaram em 1970, que 62% das prescrições de antimicrobianos eram feitas à pacientes sem infecção. Dados reforçados por Kunin em 1973, que 50% das prescrições de antimicrobianos não tinham indicação, e fortalecidos por Jogerst e Dippe, em 1981, que também classificaram como inadequadas 59% das prescrições antimicrobianas (MOTA et al., 2010).

Muitos motivos movem os prescritores a indicarem abusivamente antibióticos, a disponibilidade acompanhada de publicidade nada judiciosa, erros de prescrição, relacionados à incerteza diagnóstica e desconhecimento farmacológico. Há ainda o uso de antibióticos como medicamentos sintomáticos, o desejo do prescritor de satisfazer o paciente, que exige uma medida imediata. E, por fim, falsa eficácia dos antibióticos frente às infecções virais. (WANNMACHER, 2004).

O amplo e inadequado uso dos antibióticos, condições precárias de higiene, o crescimento do número de pacientes imunocomprometidos e o atraso no diagnóstico das infecções por bactérias têm beneficiado a elevação dos níveis da resistência bacteriana.

3.3 Mecanismos de ação dos antibióticos

Os primeiros antibióticos foram substâncias criadas por diversas espécies de microrganismos que inibiam o desenvolvimento de outros microrganismos. Para que estes tenham um efeito eficaz é necessário que sua concentração, no local infectado seja preciso, promovendo a inibição do crescimento bacteriano através da ação bacteriostática, e a

destruindo população bacteriana, através da ação bactericida. A ação bacteriostática impede o crescimento bacteriano, deixando-o em uma fase estacionária e um bactericida, atua em processos vitais para a célula bacteriana, levando à morte celular (DIAS, MONTEIRO e MENEZES, 2010).

Os antibióticos diferem entre si nas suas características físicas, químicas, farmacológicas, no espectro e mecanismo de ação, podendo se diversificar quanto ao alvo seletivo, velocidade em chegar ao alvo, espectro estreito de forma de não afetar a microbiota nativa, teor de toxicidade e elevados níveis terapêuticos, poucas reações adversas, intoxicação ou alergia, possibilidades de administração, como oral, intravenosa e intramuscular. (GUIMARÃES, MOMESSO e PUPPO, 2010).

Quanto ao mecanismo de ação, são eles: inibição da síntese da parede celular, inibição da síntese ou dano da membrana citoplasmática, inibição da síntese proteica dos ribossomos, alterações na síntese dos ácidos nucleicos e alterações do metabolismo celular (BAPTISTA, 2013).

Podemos observar na figura a seguir (Figura 1), alguns antibióticos e respectivos mecanismos de ação em uma célula bacteriana.

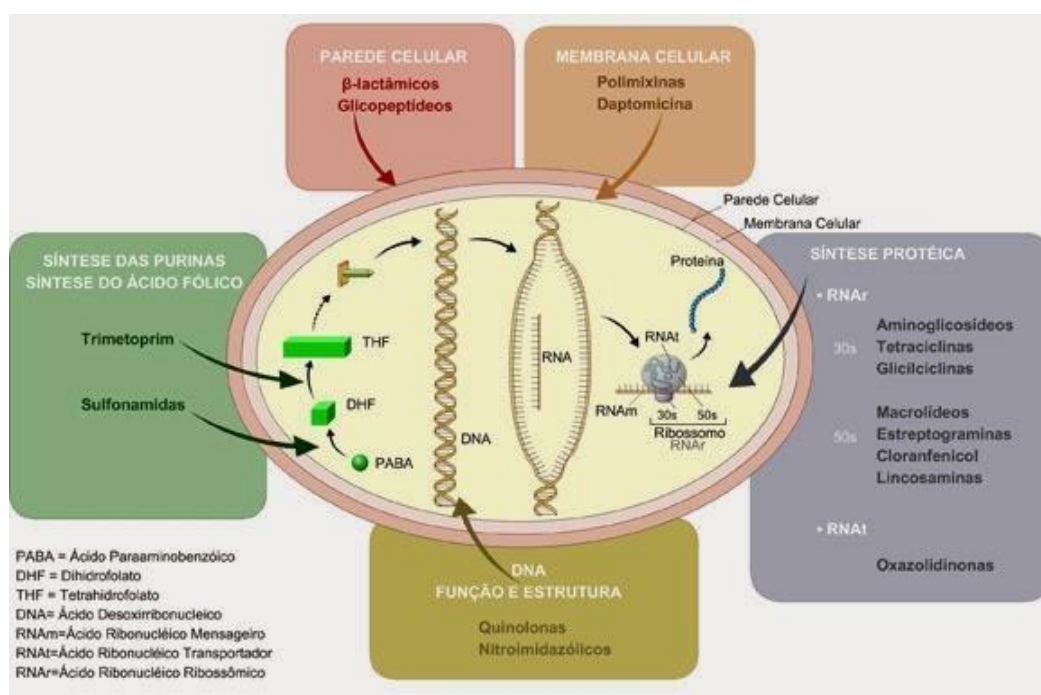


Figura 1: Esquema que representa os mecanismos de ação de antibióticos sobre a célula bacteriana (MOTA et al., 2010).

Inibição da síntese da parede celular

A parede celular das bactérias é formada por peptidoglicano, fixas por uma enzima chamada de transpeptidase, os antibióticos inibem a formação de peptidoglicanos, fragilizando a parede celular, causando a lise da célula da bactéria.

Os beta-lactâmicos inibem a ação de transpeptidação e impedem o aumento do peptidoglicano, impedindo a atividade de diversas enzimas que ajudam na síntese (FRANCO et al., 2015). Os beta-lactâmicos são a classe mais prescrita atualmente, por conta de sua eficácia terapêutica e baixa toxicidade. Englobam as penicilinas, cefalosporinas e carbapenems, monobactâmicos. As penicilinas e as cefalosporinas inibem as principais enzimas para a formação do peptidoglicano. Os carbapenemes possuem um espectro mais amplo, enquanto os monobactâmicos, tem atividade apenas em bactérias gram negativas. A bacitracina, atua bloqueando a passagem do pirofosfato-bactoprenol a fosfoctoprenol, em bactérias gram positivas e os glicopeptídeo, impede a síntese da parede celular em bactérias sensíveis por meio de uma ligação à extremidade D-alanil-D-alanina de unidade precursora da parede celular, impedindo o alongamento do peptidoglicano (BAPTISTA, 2013).

Inibição da síntese proteica

A síntese proteica acontece nas células todas, nas eucarióticas e procarióticas, e as bactérias procariontes são formada pelo ribossomo, em que os inibidores da síntese fazem uma ligação para impedir a síntese proteica, evitando sua proliferação, antibióticos que são dessas classes são: os macrólitos, anfencóis, tetraciclina, aminoglicosídeos, oxazolidinonas, lincosamida (FRANCO et al., 2015). Os ribossomos são organelas formadas por duas unidades, 30s e 50s, onde acontece a síntese de proteínas, Alguns antibióticos inibem ou modificam o processo da síntese das proteínas, e ligando em uma das duas unidades do ribossomo, impossibilitando a síntese de enzimas necessárias para o funcionamento do metabolismo e também o crescimento bacteriano (COSTA e JUNIOR, 2017).

Inibição da síntese dos ácidos nucleicos

Os antibióticos que interferem na síntese dos ácidos nucleicos são as fluoroquinolonas e a rifampicina, as fluoroquinolonas, como a ciprofloxacina, norfloxacina e ofloxacina, atuam nas enzimas DNA girase e topoisomerase IV bacteriana, impedindo a superespiral do DNA, de forma que interrompe o crescimento da bactéria, e inibem também a topoisomerase, apenas em concentrações muito elevadas, a rifampicina, são inibidoras da RNA-polimerase, que se

liga às cadeias peptídicas de forma não-covalente e atrapalha o início do processo de transcrição do DNA (BAPTISTA, 2013).

Desorganização da membrana celular

Drogas que podem ser exemplificar esse mecanismo são as polimixinas que são moléculas anfipáticas tensoativas que interagem com as moléculas de polissacarídeos na membrana externa, roubando o cálcio e magnésio necessário para o equilíbrio na membrana, a desorganizando, alterando sua permeabilidade e causando vazamentos, ocorrendo perda do conteúdo intracelular (COSTA e JUNIOR, 2017).

Interferência no metabolismo celular

Causada pelas sulfonamidas e trimetoprim, agem em analogia ao ácido paraaminobenzóico (PABA), fazendo com que ele seja mais utilizado pelas bactérias na síntese de ácido fólico, assim todos os microrganismos que necessitam sintetizar o ácido fólico tornam-se resistentes, o trimetoprim, age apenas na presença de uma sulfonamida, nada mais é do que um inibidor competitivo e seletivo da redutase microbiana, assim a administração dessas duas drogas juntas leva a bloqueios na síntese de tetraidrofolato do micro-organismo a partir de moléculas precursoras (BAPTISTA, 2013).

3.4 Mecanismos bacterianos no desenvolvimento da resistência aos antimicrobianos

A expressão resistente refere-se a aqueles microrganismos, cujo crescimento e multiplicação não se afeta pelas concentrações do antimicrobiano correspondente, no sangue ou tecido, ou ainda aqueles que possuem mecanismos de resistência específicos para o agente estudado ao qual não havia uma resposta clínica adequada quando usado como tratamento, pode ser transferida por diversas formas, podendo manter microrganismos de uma mesma população ou diferentes populações (VIEIRA e VIEIRA, 2017).

Microrganismos podem se tornar resistentes quando formam os biofilmes, que é o processo de colonização e multiplicação no lúmen de dispositivos invasivos, também pode estar relacionada à composição bioquímica da parede celular bacteriana, as quais conferem impermeabilidade a determinadas substâncias, ainda, a impermeabilidade ao antibiótico pode aumentar pela diminuição de receptores de membrana para antibióticos e pela presença de

proteínas específicas para transportes de substâncias nocivas ao metabolismo celular, as bombas de efluxo (OLIVEIRA e SILVA, 2008).

Atualmente, a resistência bacteriana obtida é retratada em quase todos os gêneros de bactérias, entendendo os mecanismos de resistências e as formas moleculares da expressão de uma resistência bacteriana, a resistência aos antibióticos é um acontecimento genético, referente à presença dos genes incluso nas bactérias que codificam vários mecanismos bioquímicos que inibem as ações dos fármacos, a resistência é causada em mutações que acontecem no germe no decorrer da sua fase de reprodução e ocasionam falhas na cópia nos seguimentos das bases que vão constituir o DNA cromossômico, encarregados pelo código genético, esta resistência faz por entre os mecanismos de transdução, transformação e conjugação, constantemente contem genes localizados nos plasmídios e transposons (TAVARES, 2000).

A resistência bacteriana aos antibióticos pode ocorrer de três formas distintas:

- Característica intrínseca, de certas espécies de microrganismos que podem resistir a um dado tipo de fármaco, resultando a uma característica funcional ou estrutural inerente de uma espécie;
- Adquirida, como consequência de mutações que podem acontecer durante a replicação celular ou aquisição de material genético exógeno, presente anteriormente em outros microrganismos que contenham genes de resistência. Esses genes de resistência podem se propagar por meio de transferência gênica horizontal, como a conjugação, a transformação e a transdução;
- Induzidas por influência de antibióticos, agentes mutagênicos, como radiação, agentes alquilantes ou espécies reativas de oxigênio (COSTA e JUNIOR, 2017).

3. 4. 1. Resistência intrínseca, natural ou inerte

Microrganismos que possuem genes que lhes possibilitam resistência a determinada droga, as quais podem ser inativas, ativas e mesmo induzidas pela exposição a um fármaco específico. Uma bactéria pode ser resistente devido a uma característica intrínseca, como a falta de um sítio de ligação para um determinado antibiótico (OLIVEIRA e SILVA, 2008).

3. 4. 2. Resistência adquirida

A resistência adquirida ocorre quando surge resistência em uma espécie de bactéria anteriormente sensível ao fármaco em questão, uma nova característica manifestada na conformidade bacteriana, peculiaridade ausente nas células genitoras. Essa forma de resistência é resultado de alterações na estrutura e bioquímica da célula bacteriana, determinadas por modificações genéticas cromossômicas ou por plasmídeos, o que pode fazer surgir um exemplar, muito resistente, o qual não perderá viabilidade e patogenicidade (FIO, FILHO e GROppo, 2000).

Resistência adquirida por transferência horizontal de genes

A transferência horizontal de genes é um mecanismo para a aquisição de genes de material genético entre bactérias de mesma espécie ou distintas, podendo ocorrer de quatro formas, transformação, transdução, conjugação e ainda por transposição (TAFUR, TORRES e VILLEGAS, 2008).

a) Transferência horizontal de genes por transformação:

A bactéria recebe partes de DNA de outra bactéria dispersas no meio, a bactéria receptora irá englobar no seu material genético as frações de DNA adquiridas, esta porção de material genético tem de ter no mínimo 500 nucleotídeos para conseguir integrar ao DNA hospedeiro, resultando na morte ou lise da outra bactéria, esta capacidade está codificada nos genes, que se tornam ativos em determinadas condições externas (BAPTISTA, 2013).

b) Transferência horizontal de genes por transdução:

A bactéria irá atuar como um hospedeiro de um vírus bacteriófago, que transporta uma pequena porção de DNA da bactéria destruída anteriormente, protegendo a sua integridade das nucleases existentes no meio envolvente, o qual irá permitir que transmita genes de resistência durante seu ciclo reprodutivo, quando infectar uma nova bactéria, a porção de DNA irá se mesclar ao material genético da bactéria infectada (OLIVEIRA e SILVA, 2008).

c) Transferência horizontal de genes por conjugação:

A conjugação é um processo que ocorre entre células bacterianas de mesma espécie ou não, que ao entrarem em contato umas com as outras, trocam material genético na forma de plasmídeos, que se apresenta como uma porção de DNA extracromossômico geralmente circular, que contém genes que permitem a sua replicação autônoma e transferência para outras células (BAPTISTA, 2013).

d) Transferência horizontal de genes por transposição:

Segmentos móveis, que utilizam da conjugação como meio de transporte, fragmentos de DNA transferidos são chamados de transposões, que são um grupo de genes que se incorporam num veículo, podendo ser um genoma, plasmídeo ou cromossoma, através de recombinação, e que podem estar inseridos em plasmídeos ou cromossomos bacterianos e serem transferidos entre bactérias de espécies diferentes (OLIVEIRA e SILVA, 2008).

Na figura a seguir (Figura 2), apresenta os mecanismos de resistência bacteriana adquirida por transferência horizontal de genes.

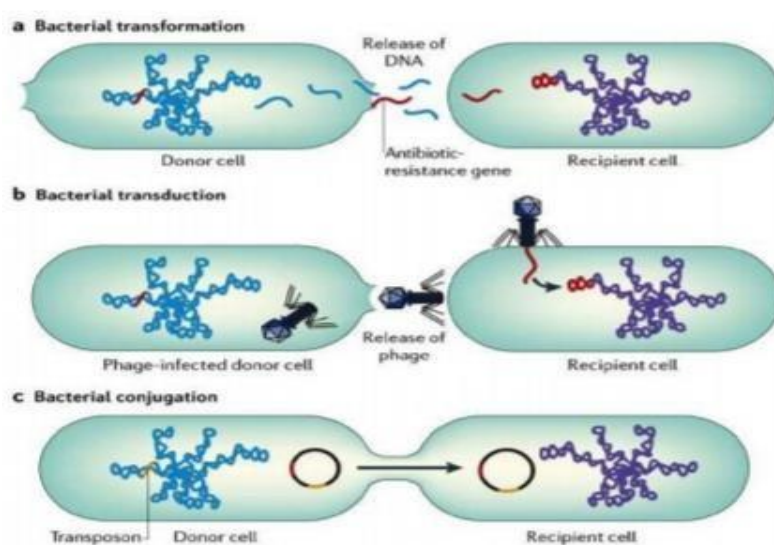


Figura 2: Esquematização dos mecanismos de resistência bacteriana adquirida por transferência horizontal de genes: a) transformação, b) transdução e c) conjugação (BAPTISTA, 2013).

3. 4. 3. Resistência induzida

Quando se fala em evolução das bactérias é importante ressaltar que as mutações ocorrem de forma induzida ou espontânea. As mutações induzidas devem-se à ação da

radiação, como por exemplo, a ultravioleta ou ionizante, os agentes alquilantes, à hidroxilamina ou à presença de espécies reativas de oxigênio (BAPTISTA, 2013).

Se a mutação for benéfica para a bactéria, como no caso da resistência aos antibióticos, então tenderá a predominar naquela espécie. Assim o maior problema da resistência por mutação é a sua transmissão às gerações seguintes, o que torna a bactéria resistente predominante (CHEROBIM, 2014).

3.5. Mecanismos de alteração da resposta antimicrobiana

a) Alterações de permeabilidade:

Os fármacos podem adentrar na membrana celular bacteriana por meio de três maneiras: difusão simples através da bicamada fosfolipídica, por difusão facilitada por proteínas membranares, chamadas de porinas ou ainda por self promoted uptake, onde a penetração da droga na bactéria está relacionada com a característica físico-química dos antibióticos, como a polaridade e tamanhos das moléculas, modificando o conteúdo de lipossacarídeos, estruturas e quantidades de porinas quando são modificadas, leva a resistência bacteriana, pois qualquer diminuição na função e quantidade de porinas, irá baixar o nível de antibiótico no interior da célula bacteriana (COSTA e JUNIOR, 2017).

b) Alteração no local de ação:

Caracteriza-se pela diminuição ou ausência de compatibilidade entre o antibiótico ao local de ação, isso ocorre devido a alterações estruturais do peptídeoglicano, interferências na síntese proteica e na síntese de DNA (TAFUR, TORRES e VILLEGAS, 2008).

c) Bombas de efluxo:

São proteínas da membrana celular bacteriana que transferem os antibióticos para o meio extracelular, mantendo a concentração intracelular em níveis baixos, sendo este um mecanismo de resistência que afeta todas as classes de antibióticos, estando relacionados a genes significativos que codificam para diversos transportadores, existem diversos tipos de bombas de efluxo, que se caracterizam em cinco classes de transportadores: resistancenodulation-division Family, major facilitator Family, multidrug and toxic efflux, small multidrug resistance, adenosine triphosphate binding cassette (BAPTISTA, 2013).

d) Inativação enzimática do antibiótico:

Expressam enzimas capazes de criar modificações na estrutura do antimicrobiano fazendo perder sua funcionalidade, as proteínas são capazes de hidrolisar anel dos fármacos beta-lactâmicos (TAFUR, TORRES e VILLEGAS, 2008).

e) Biofilmes:

Considerado o mais novo tipo de resistência bacteriana, ocorrendo em duas fases, a primeira, adesão das células a uma superfície e em seguida a segunda parte, a formação de pequenas colônias que se acumulam em multicamadas celulares e iniciam a síntese da matriz primária composta principalmente de proteínas e polissacarídeos (COSTA e JUNIOR, 2017)

3.6 As análises laboratoriais e a resistência bacteriana

O Biomédico tem papel importante para a prescrição correta de antimicrobianos pois isola, identifica e determina o perfil de sensibilidade a antimicrobianos dos patógenos causadores de infecções. Esses resultados viabilizam a reavaliação e a readequação da terapia antimicrobiana prescrita. Além disto, os antibiogramas são utilizados na elaboração de guias terapêuticos, pelos programas de gerenciamento do uso racional de antimicrobianos. São indicados para qualquer organismo que cause um processo infeccioso que requeira terapia antimicrobiana, sempre que sua sensibilidade não possa ser predita de maneira confiável com base na identificação do organismo (ANVISA, 2017).

Os testes de sensibilidade são indicados, com maior frequência, quando se acredita que o organismo causador da infecção pertence a uma espécie capaz de demonstrar resistência aos agentes antimicrobianos normalmente usados. Os mecanismos de resistência incluem a produção de enzimas que inativam a droga, a alteração dos alvos de ação da droga e alteração da permeabilidade da membrana externa ou efluxo da droga (ANVISA, 2003).

A metodologia de Kirby e Bauer para antibiograma é a mais difundida e utilizada até hoje na rotina de análises clínicas, devido a sua praticidade de execução, baixo custo e confiabilidade de seus resultados. Apesar de sua relativa simplicidade de execução, a técnica de Kirby e Bauer exige que as instruções sejam seguidas rigorosamente de forma que os resultados obtidos correspondam à realidade e possam ser comparados com as tabelas internacionais (CLSI, 2011).

O objetivo do ensaio de difusão de disco de susceptibilidade de Kirby e Bauer, é determinar a sensibilidade ou resistência de bactérias anaeróbias e aeróbias facultativas patogênicas, a fim de auxiliar o clínico a selecionar opções de tratamento para os seus pacientes. O procedimento consiste no preparo de uma suspensão de bactérias de cultivo recente, utilizando o padrão McFarland (CASTRO, 2008). O resultado desta suspensão é inoculado na superfície de uma placa de ágar Mueller-Hinton, juntamente de discos de papel impregnados de uma concentração padronizada de antibióticos, cada disco possui impresso em uma de suas faces seu código e o valor numérico de sua concentração. Após a incubação em estufa, é analisado o padrão de crescimento ou inibição ao redor de cada disco, sendo então medido o tamanho de cada halo e o resultado pesquisado em tabelas apropriadas segundo a espécie bacteriana em análise (Hudzicki, 2009).

Podemos observar na figura a seguir (Figura 3), um meio de cultura em ágar MuellerHinton utilizando a metodologia de Kirby e Bauer .

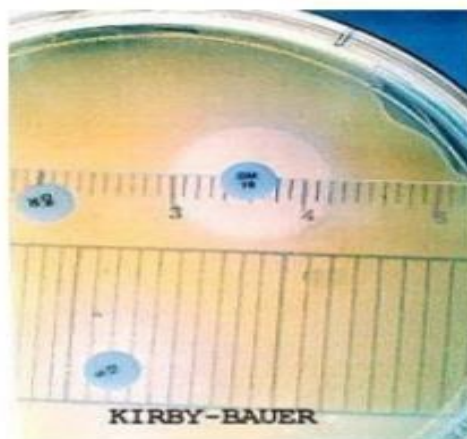


Figura 3: Com o auxílio de uma régua, paquímetro ou dispositivo semelhante, medir o diâmetro dos halos inibitórios de cada disco, para determinar se a bactéria em análise é sensível, intermediário ou resistente ao antimicrobiano testado (CLSI, 2011).

Padrão de McFarland é uma suspensão de Sulfato de Bário que tem por finalidade padronizar a concentração bacteriana do inóculo a ser utilizado durante um processo, permitindo a comparação visual da densidade bacteriana. A escala de McFarland é utilizada como padrão de turvação para determinar a intensidade da multiplicação bacteriana, ou seja, quanto maior o número de bactérias, maior será a opacidade do meio de cultura. As leituras de absorvância são confiáveis quando maiores que 0,05 e menores que 1,2. A turbidez do inóculo

deverá ser igual a turbidez padrão. Caso não apresente a mesma turbidez, ajustar o inóculo adicionando o diluente ou uma parte do crescimento microbiano (ANVISA, 2004).

O ágar Mueller-Hinton é considerado o melhor meio para utilizar para testes de sensibilidade de rotina de bactérias não fastidiosas por suportar o crescimento satisfatório da maioria dos patógenos. Os ácidos casamino e extrato de carne são fontes de aminoácidos, nitrogênio, minerais, vitaminas, carbono e outros fatores que potencializam o crescimento de microrganismos. O amido atua como uma substância protetora contra moléculas tóxicas que podem estar presentes no meio. A hidrólise de amido durante a esterilização fornece uma pequena quantidade de glicose que representa uma fonte de energia (CASTRO, 2008).

O emprego de testes moleculares rápidos e espectrometria de massa para identificação das espécies bacterianas e do perfil de sensibilidade em hemoculturas tem sido associado à diminuição do tempo para início da terapia antimicrobiana adequada, da mortalidade, do tempo de hospitalização e dos custos hospitalares. Como a implantação destes testes na rotina laboratorial necessita de recursos laboratoriais extras, como por exemplo, a aquisição de equipamentos e o funcionamento do laboratório em período integral (ANVISA, 2017).

Os resultados dos testes microbiológicos dependem das etapas que antecedem a execução dos testes laboratoriais (fase pré-analítica). Dessa maneira, os laboratórios de microbiologia devem redigir o manual de exames microbiológicos com informações sobre coleta, transporte e armazenamento das amostras biológicas além de treinar os profissionais que atuam nessa área. As metodologias empregadas pelos laboratórios de microbiologia podem ser adaptadas do Manual de Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde (ANVISA, 2000).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente, no Brasil, segundo o Ministério da saúde, mais de 70% dos microrganismos que causam infecções hospitalares são resistentes a no mínimo um dos antibióticos corriqueiramente usados para o tratamento de pacientes, além disso, pessoas infectadas com essas bactérias apresentam uma maior estadia hospitalar e necessitam um tratamento com fármacos de segunda e terceira geração, que podem ser menos eficazes, mais tóxicos ou com um custo mais elevado (OLIVEIRA e SILVA, 2008). A resistência

antimicrobiana tornou-se o problema importante na área da saúde pública no mundo, independentemente de serem países desenvolvidos ou não (SANTOS, 2004).

Ao longo do tempo, a evolução dos medicamentos eficazes as infecções por bactérias, modificou os tratamentos, causando a diminuição da taxa mortalidade provocada por doenças bacterianas, de outra forma, o uso de antibióticos gerou nas bactérias uma defesas desses antibacterianos, resultando no surgimento da resistência, a resistência por vários antibióticos e outros quimioterápicos estabelece limites aos tratamentos de infecções por bactérias, que apresentam um indicativo para a saúde pública, esta resistência multiplica-se aceleradamente pelo meio de transferência dos genes, atingindo algumas das bactérias gram-positivas, como estafilococos, estreptococos e enterococos (SILVEIRA et. al,2006).

A resistência das bactérias pode gerar graves infecções, difíceis para serem tratadas; dessa maneira o antibiótico deveria ser receitado de uma forma coerente, com base nos agentes etiológicos, contudo, o consumo irracional e abusivo torna favorável o crescimento da resistência, transformando em uma dificuldade no tratamento dessas doenças (KADOSAKI, SOUSA e BORGES, 2012).

O uso indiscriminado de antibióticos promove a seleção de bactérias, as quais vão ficando cada vez mais fortes, e com conseqüente surgimento de uma nova população, assim irão se tornado menos destrutíveis aos fármacos que potencialmente deveriam erradicá-las, uma realidade difícil de reverter (SANTOS, 2004).

O uso de um antimicrobiano só deve ser feito após a realização de um antibiograma, para que o uso seja racional, justificando que a não identificação do patógeno pode mascarar o diagnóstico, causar toxicidade grave, e selecionar micro-organismos resistentes. Porém, como nem sempre a identificação do patógeno é possível, a escolha do antimicrobiano deve-se considerar o local de ação, a microbiota bacteriana normal presente neste e os prováveis agentes etiológicos (GUIMARÃES, MOMESSO e PUPPO, 2010).

Medidas devem ser tomadas para enfatizar o controle da disseminação por meio de estratégias voltadas para a conscientização dos profissionais de saúde que prescrevem os antibióticos para que o fármaco seja indicado após o resultado de uma cultura e de um antibiograma de materiais biológicos. É ideal a conscientização dos médicos e pacientes, bem como a criação de políticas públicas que visam o controle entre o número de prescrições para determinado paciente e a quantidade de antimicrobiano.

A manutenção de um banco de dados com a identificação de todos os pacientes infectados e perfil de sensibilidade e resistência seria uma estratégia para auxiliar nas medidas

epidemiológicas das infecções. Esses dados poderiam ser notificados em uma base comum, alimentada por resultados encontrados em todos os laboratórios de análises clínicas.

Outras condutas que poderiam contribuir para impedir a farmacorresistência estão ligadas à biossegurança como o uso de Equipamento de Proteção Individual (EPIs), a higienização das mãos (lavagem com água e sabão neutro, completando com o uso do álcool em gel), assepsia das superfícies e bancadas de trabalho, e ainda medidas de natureza educativa como campanhas para evitar a automedicação e incentivar o uso racional de fármacos.

5 REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA: **Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde**. Gerência de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde - GVIMS Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde - GGTES Brasília, 28 de dezembro de 2017, pp. 41-42.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA: **Manual de procedimentos básicos em microbiologia clínica para o controle de infecção hospitalar: Módulo I/Programa Nacional de Controle de Infecção Hospitalar** – Brasília, Ministério da Saúde, 2000, pp. 35-37.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA: **Padronização dos Testes de**

Sensibilidade a Antimicrobianos por Disco-difusão; Norma Aprovada Oitava Edição v. 23 n.1. Reproduzido mediante autorização e parte da publicação do NCCLS. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard—Eighth Edition.

NCCLS document M2-A8 (ISBN 1-56238-485-6). NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2003, pp. 25.

ANDRADE D, LEOPOLDO V, HAAS VJ, **Ocorrência de Bactérias Multirresistentes em um centro de Terapia Intensiva de Hospital Brasileiro de Emergências**, RBTI- Revista Brasileira Terapia Intensiva, v.18, n.01, Janeiro/Março de 2006 pp. 30.

ANTONIO NS, OLIVEIRA AC, CANESINE R et al., **Mecanismo de Resistência Bacteriana**, REVISTA CIENTÍFICA ELETRÔNICA DE MEDICINA VETERINÁRIA – ISSN: 1679-7353, Ano VII, n.12, Periódicos Semestral, janeiro de 2009, pp 02.

BAPTISTA MGF. **Mecanismos de Resistência aos Antibióticos**, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia, Faculdade de Ciências e Tecnologia da Saúde. Lisboa, 2013, pp 01-28.

CASTRO VLSS. Validação de testes de biopesticidas em mamíferos: princípios e identificação de fatores componentes da incerteza, Empresa Brasileira de Pesquisa

Agropecuária Centro Nacional de Pesquisa de Monitoramento e Avaliação de Impacto Ambiental. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. ISSN 1516-4691,

Novembro, 2008, pp 18-19.

CHEROBIM MD. Atividade in vitro e in vivo dos peptídeos Pa-MAP 1.5 E Pa-MAP 1.9 derivados de Pleuronectes americanus contra Klebsiella pneumoniae ATCC 13883.

Programa de Pós Graduação em Biologia Animal, Universidade de Brasília, Brasília, 2014, pp 18-19.

CLSI publication. M100-S21 **Suggested Grouping of US-FDA Approved Antimicrobial Agents That Should Be Considered for Routine Testing and Reporting on No fastidious Organisms by Clinical Laboratories**, 2011 pp 02-04.

COSTA ALP, JUNIOR ACSS. Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura, Estação Científica (UNIFAP), Macapá, v. 07, n.2, maio/agosto 2017, pp 45-54.

DESCRITORES EM CIÊNCIAS DA SAÚDE: **DeCS**. *. ed. rev. e ampl. São Paulo:

BIREME / OPAS / OMS, 2017. Disponível em: < <http://decs.bvsalud.org> >.

DIAS M , MONTREIRO MS, MENEZES MF. **Antibióticos e resistência bacteriana, velhas questões, novos desafios.** Cadernos Otorrinolaringologia. Clínica investigação e inovação,

Clínica Farmacológica v.1, Lisboa, 16 de dezembro de 2010, pp 02 – 03.

FIO FSD, FILHO TRM, GROppo FC. **Resistência Bacteriana**, Revista Brasileira de

Medicina, Rio de Janeiro, Brasil, v. 57, n.10, 2000, pp 01.

FRANCO JM, MENDES RC, CABRAL FR et al., **O papel do farmacêutico frente a resistência bacteriana ocasionada pelo uso irracional de antimicrobianos**, Semana Acadêmica. Fortaleza, v.1, n.72, 2015, pp 4-5.

GUIMARÃES DO, MOMESSO LS, PUPO MT. **Antibióticos: Importância Terapêuticas e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes**, v. 33, n. 3, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Av. do Café, s/n, 14040-903 Ribeirão Preto – SP, Brasil, 2010, pp 669-678.

GURGEL TC, CARVALHO WS. **A Assistência Farmacêutica e o Aumento da Resistência Bacteriana aos Antimicrobianos**, Revista Latino-Americana de Farmácia - 27 (1) ISSN 0326-2383, 2008, pp 118-119.

HUDZICKI J. **Kirby-Bauer Disk Diffusion Susceptibility Test Protocol**, American Society For Microbiology, 08 December 2009, pp 01-03.

KADOSAKI LL, SOUSA SF, BORGES JCM. **Análise do uso e da resistência bacteriana aos antimicrobianos em nível hospitalar**, Revista Brasileira de Farmácia, Rev. Bras. Farm. v. 93, n.2, 2012, pp 129-133.

MALAMAN MF, RODRIGUES AT, FELIX MM et AL., **Recomendações para o diagnóstico das reações de hipersensibilidade imediatas aos antibióticos beta-lactâmicos**, Rev. bras. alerg. imunopatol. – v. 34, n. 6, 2011, pp 258.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Manual de Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção em Serviços de Saúde**. Brasília, 2004, pp. 01-05.

MORAES AL, ARAÚJO NGP, BRAGA TL. **Automedicação: Revisando a Literatura Sobre a Resistência Bacteriana aos Antibióticos**, Revista Eletrônica Estácio Saúde, v. 5 , n.01, 2016, pp 123-126.

MOTA LM, VILAR FC, DIAS LBA et al., **Uso Racional de Antimicrobianos, Condutas em Enfermaria de Clínica Médica de hospital de média complexidade – Parte 1, Capítulo VIII, Medicina, Ribeirão Preto, v.43, n.02, 2010, pp. 164-171. Novembro, 2008, pp. 18-19.**

OLIVEIRA JH, GRANATO AC, HIRATA DB et AL., **Acido Clavulânico e cefamicina: Uma perspectiva da biossíntese, processos de isolamento e mecanismo de ação,**

Departamento de Engenharia Química, Universidade Federal de São Carlos, Rod. Washington Luiz, km 235, 13565-905 São Carlos - SP, Brasil, *Quim. Nova*, v. 32, n. 8, 2009, pp 2142.

OLIVERIA CF, MOREY AT, BIASI-GARBIN RP et AL., **Emergência de Staphylococcus aureus resistentes aos antimicrobianos: um desafio contínuo,** Programa de Pós-Graduação em Microbiologia. UEL, PR; Docente do Departamento de Microbiologia. Centro de Ciências Biológicas. UEL, PR; Docente do Departamento de Patologia, Análises Clínicas e Toxicológicas. Centro de Ciências da Saúde. UEL, PR. *Rev. Ciênc. Méd. Biol.*, Salvador, ISSN 1677-5090 v. 13, n. 2, 2014 pp 243.

SANTOS AL, SANTOS DO, FREITAS CC et AL., **Staphylococcus aureus: visitando uma cepa de importância hospitalar,** *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 43, n.6, Rio de Janeiro, Brasil, 2007, pp 414.

SANTOS NQ. **A resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar,** v.13, Universidade Federal De Santa Catarina, Santa Catarina, 2004, pp 65-66.

SILVEIRA GP, FARUK N, GESSER JC et al., **Estratégias utilizadas no combate a resistência bacteriana.** Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, v. 29, n. 4, 2006, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil, pp 845.

TAFUR JD, TORRES JA, VILLEGAS MV, **Mecanismos de Resistência a Antibióticos em bactérias Gram negativo**, Centro Internacional de Formação e Pesquisa Médica, CIDEIM, Cali, Colômbia, v.12, n 03, Setembro, 2008, pp 218-219.

TAVARES W. **Bactérias gram-positivas problemas: resistência do estafilococo, do enterococo e do pneumococo aos antimicrobianos**, Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, maio- junho, 2000, pp 282.

VIEIRA PN, VIEIRA SLV. **Uso irracional e resistência a antimicrobianos em hospitais. Arquivo de ciências da saúde UNIPAR**, Umuarama, v..21, n.3 setembro / dezembro de 2017, pp 209-211.

WANNMACHER L. **Uso indiscriminado de antibióticos e resistência microbiana: uma guerra perdida?** Uso racional de medicamentos: temas selecionados. ISSN 1810-0791 v. 1, n. 4 Brasília, Março de 2004, pp 01-03.