



FACULDADE DE EDUCAÇÃO E MEIO AMBIENTE

GEBSON SILVA MARIA

**RESISTÊNCIA BACTERIANA AOS
ANTIMICROBIANOS BETALACTÂMICOS: UMA
REVISÃO DA LITERATURA**

ARIQUEMES / RO

2019

GEBSON SILVA MARIA

**RESISTÊNCIA BACTERIANA AOS
ANTIMICROBIANOS BETALACTÂMICOS: UMA
REVISÃO DA LITERATURA**

Monografia apresentada ao curso de Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA, como requisito a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.
Orientador: Prof. Dr. André Tomaz Terra Júnior

Ariquemes/ RO

2019

GEBSON SILVA MARIA

**RESISTÊNCIA BACTERIANA AOS
ANTIMICROBIANOS BETALACTÂMICOS: Revisão
da Literatura**

Monografia apresentada ao curso de Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA, como requisito a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.
Orientador: Prof. Dr. André Tomaz Terra Júnior

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Orientador. Dr. André Tomaz Terra Júnior
Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA

Prof. Esp. Dione Rodrigues Fernandes
Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA

Prof. Esp. Jucélia da Silva Nunes
Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA

Ariquemes, 16 de setembro de 2019.

FICHA CATALOGRÁFICA
Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Biblioteca Júlio Bordignon - FAEMA

M332r MARIA, Gebson Silva.

Resistência bacteriana aos antimicrobianos betalactâmicos: uma revisão da literatura. / por Gebson Silva Maria. Ariquemes: FAEMA, 2019.

39 p.

TCC (Graduação) - Bacharelado em Farmácia - Faculdade de Educação e Meio Ambiente - FAEMA.

Orientador (a): Prof. Dr. André Tomaz Terra Júnior.

1. Antimicrobianos betalactâmicos. 2. Uso irracional de antimicrobianos. 3. Resistência bacteriana. 4. Uso irracional de medicamentos. 5. Atenção farmacêutica. I Júnior, André Tomaz Terra. II. Título. III. FAEMA.

CDD:615.4

Bibliotecária Responsável
Herta Maria de Açucena do N. Soeiro
CRB 1114/11

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente á Deus por ter me proporcionado a oportunidade de iniciar e concluir este curso.

Agradeço toda a minha família em especial aos meus pais, Nelson e Margarete pela minha criação e pelas orações ao meu favor.

Agradeço a todas as amizades construídas nas duas instituições em que passei, que também serão meus colegas de profissão em especial ao Denner, Fernandes, Murillo, Rafael, Silvanei e Sidney, que me ajudaram em diversos momentos, os quais a amizade levarei para a vida.

Agradeço, toda a equipe Farmácia Amaral Monte Negro-RO, em especial a Farmacêutica e proprietária Soneli e seu esposo Amaral, pelo incentivo, esforço e compreensão durante todo esse período, onde em muitos momentos precisei me ausentar da minha responsabilidade como funcionário para me dedicar aos estudos.

Agradeço também á cada um dos docentes que me guiaram pelo caminho do conhecimento, em especial ao meu orientador Dr. André Tomaz Terra Júnior, que me auxiliou na execução deste trabalho e foi fundamental durante todo esse trajeto.

Agradeço especialmente á minha esposa, Deise, por estar do meu lado em todos os momentos, momentos nos quais pensei ser impossível seguir em frente, mas ela com seu amor, compreensão e ternura, estava sempre ao meu lado pra me ajudar a reencontrar o caminho e a nunca desistir.

Muito obrigado a todos e que Deus continue iluminando nossos passos em toda a caminhada porvir.

RESUMO

A descoberta e desenvolvimento dos antimicrobianos foi um marco na história, pois através destes, doenças antes mortais, passaram a ser tratadas e extinguidas. Em 1928, Alexander Fleming observou em uma colônia de *Staphylococcus aureus*, um bolor que inibia o crescimento desta, posteriormente, nomeou o princípio ativo deste bolor como penicilina. Os betalactâmicos (β -Lct) se caracterizam pela presença de um anel β -Lct, e contemporaneamente, são a maior e mais usada classe de antimicrobianos, devido ao seu amplo espectro de ação. Logo, estes também são usados de forma irracional, seja pelos pacientes não seguirem a farmacoterapia de forma correta, ou por usá-lo em tratamentos desnecessários. O Uso Irracional de Antimicrobianos (UIA) tem como consequência a Resistência Bacteriana (RB), que representa um grande problema de saúde pública, visto que a cada dia, novas bactérias resistentes surgem. A RB aos β -Lct ocorre através da produção de betalactamase (β -lse) pela bactéria, que realiza a quebra do anel β -Lct, inativando o antimicrobiano. De forma a inibir a RB aos β -Lct, laboratórios produzem β -Lct combinados com inibidores de β -lse, que impedem a produção de β -lse pela bactéria. O farmacêutico é o agente de saúde facilmente encontrado pela população em farmácias e drogarias. É o profissional responsável pela dispensação de antimicrobiano, bem como orientar usuários acerca do uso correto, assim, pode auxiliar na redução das RB, seja através da orientação, seja através de ações de promoção da saúde. Esta revisão de literatura objetivou discorrer acerca dos antimicrobianos, com ênfase aos β -Lct e discutir acerca da RB com suas causas.

Palavras-Chave: Antimicrobianos betalactâmicos, uso irracional de antimicrobianos, resistência bacteriana, uso irracional de medicamentos, atenção farmacêutica.

ABSTRACT

The discovery and development of antimicrobials was a milestone in history because through them, previously deadly diseases, were treated and extinguished. In 1928, Alexander Fleming observed in a colony of *Staphylococcus aureus*, a mold that inhibited its growth, later named the active principle of this mold as penicillin. Beta-lactams (β -Lct) are characterized by the presence of a β -Lct ring, and at the same time, they are the largest and most widely used class of antimicrobials due to their broad spectrum of action. Therefore, these are also used irrationally, either by patients not following pharmacotherapy correctly, or by using it in unnecessary treatments. Irrational Antimicrobial Use (UIA) results in Bacterial Resistance (RB), which is a major public health problem, as new resistant bacteria are emerging every day. RB to β -Lct occurs through the production of beta-lactamase (β -lse) by the bacteria, which breaks the β -Lct ring, inactivating the antimicrobial. In order to inhibit RB to β -Lct, laboratories produce β -Lct combined with β -lse inhibitors, which prevent the production of β -lse by the bacteria. The pharmacist is the health agent easily found by the population in pharmacies and drugstores. It is the professional responsible for dispensing antimicrobials, as well as guiding users about the correct use, thus, can assist in the reduction of RB, either through orientation or through health promotion actions. This literature review aimed to discuss about antimicrobials, with emphasis on β -Lct and discuss about RB with its causes.

Keywords: Beta-lactam antimicrobials, irrational use of antimicrobials, Bacterial resistance, irrational use of medicines, pharmaceutical attention.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Mecanismos de ação dos antimicrobianos.....	12
Figura 2 – Representação da estrutura dos betalactâmicos.....	14
Figura 3 – Representação do anel betalactâmico.....	14
Figura 4 – Mecanismo de ação dos antimicrobianos betalactâmicos.....	16
Figura 5 – Diferenças entre ação dos betalactâmicos em bactérias Gram- positivas e Gram-negativas.....	17
Figura 6 – Mecanismos de Resistência Bacteriana.....	24
Figura 7 – Mecanismos de ação do Ácido Clavulânico.....	28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Indicação terapêutica de alguns betalactâmicos.....	15
Tabela 2 – Interações entre betalactâmicos e outros antibióticos.....	18
Tabela 3 – Interações entre betalactâmicos e outros medicamentos.....	19
Tabela 4 – Interações entre betalactâmicos e alimentos.....	20

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF	Atenção Farmacêutica
β -Lct	Betalactâmicos
β -lse	Betalactamase
CFF	Conselho Federal de Farmácia
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
RB	Resistência Bacteriana
UIA	Uso Irracional de Antimicrobianos
URM	Uso Racional de Medicamentos

SUMÁRIO

2 OBJETIVOS	9
2.1 OBJETIVO GERAL.....	9
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	9
3. METODOLOGIA	10
4. REVISÃO DE LITERATURA	11
4.1. A DESCOBERTA DOS ANTIMICROBIANOS	11
4.2. OS ANTIMICROBIANOS	11
4.2.2. ANTIMICROBIANOS BETALACTÂMICOS	13
4.3. USO IRRACIONAL DE ANTIMICROBIANOS E O PAPEL DO FARMACÊUTICO FRENTE A RESISTÊNCIA.....	20
4.4. RESISTÊNCIA BACTERIANA	22
4.5. RESISTÊNCIA BACTERIANA A BETALACTÂMICOS.....	25
CONSIDERAÇÕES FINAIS	29

INTRODUÇÃO

A descoberta e desenvolvimento dos antimicrobianos na primeira metade do século XX causou redução drástica das taxas de mortalidade. Entretanto o uso inadequado e irracional destes medicamentos foi uma das principais causas do aumento na resistência bacteriana (RB) aos antimicrobianos (FRANCO et al., 2015).

Os betalactâmicos (β -Lct) são a classe de antimicrobianos mais utilizada para tratar doenças infecciosas. São responsáveis por 65% de todas as prescrições de antibióticos injetáveis nos Estados Unidos (BUSH & BRADFORD, 2016).

A RB é um problema de saúde pública, sendo frequentemente associada ao aumento da morbidade e letalidade em locais de cuidados à saúde. Esta RB ocorre quando microrganismos sofrem mutação genética após exposição excessiva a medicamentos antimicrobianos, produzindo microrganismos conhecidos como superbactérias. Assim, passam a possuir proteção aos efeitos bactericidas e/ou bacteriostáticos, provocando a multiplicação bacteriana, impedindo o tratamento e a cura de algumas doenças (FRACAROLLI; OLIVEIRA; MARZIALE, 2017; MIRANDA; SIMÕES; TEIXEIRA, 2017).

A RB se relaciona com vários fatores como: uso irracional e indiscriminado de antimicrobianos, prescrições inadequadas, automedicação, descarte incorreto, falta de conhecimento pelos prescritores, entre outros (VALENTINI et al., 2017).

O farmacêutico é o profissional que se envolve de forma direta na política do Uso Racional de Medicamentos (URM). Das várias atribuições do farmacêutico atuantes em drogarias, destaca-se a prevenção ao uso inadequado de antimicrobianos. Por meio da atenção farmacêutica (AF) pode-se monitorar o uso dos antimicrobianos, fornecendo informações para que ocorra adesão ao tratamento e uso adequado, evitando assim, a ocorrência de RB (FRANCO et al., 2015; COELHO, 2018).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Descrever o processo de resistência bacteriana causada pelo uso irracional de antimicrobianos betalactâmicos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever sobre o mecanismo de ação e ações farmacológicas dos antimicrobianos betalactâmicos;
- Discutir a resistência bacteriana aos betalactâmicos;
- Apresentar o papel do farmacêutico em relação ao uso irracional de antimicrobianos betalactâmicos e na prevenção da resistência bacteriana.

3. METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica, realizado através da leitura de artigos científicos e demais literaturas publicadas em base de dados científicas como: Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Google Acadêmico e Repositório da Biblioteca Júlio Bordignon da Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA.

Foram utilizados como descritores na procura por literaturas: Antibacterianos, Resistência à penicilinas, Resistência à cefalosporinas, Farmacorresistência.

De acordo com os critérios de inclusão, utilizou-se literaturas pertinentes ao tema e que trouxessem informações relevantes, que estivessem disponíveis de forma integral, que tivessem sido publicadas a partir do ano de 2007 e que estivessem escritas em português, inglês ou espanhol.

Quanto aos critérios de exclusão, optou-se por não utilizar literaturas inferiores ao ano de 2013, bem como aquelas que se encontrassem incompletas ou não possuíssem informações relevantes ao tema.

4. REVISÃO DE LITERATURA

4.1. A DESCOBERTA DOS ANTIMICROBIANOS

Os antimicrobianos estão entre as mais importantes descobertas do século 20, além de ser a classe mais importante de produtos farmacêuticos, visto que tratam infecções que, em alguns casos, poderiam ser fatais, propiciando assim uma boa qualidade de vida. Sem os antimicrobianos, soldados em guerras morriam devido a infecções secundárias, e não por ferimentos; além disso, mulheres costumavam morrer por febre puerperal no período pós-parto (FORTMAN; MUKHOPADHYAY, 2016; LIMA; BENJAMIM; SANTOS, 2017).

No ano de 1928, à procura de um bacteriófago anti-estafilocócico em seu laboratório, Alexander Fleming intencionalmente deixou placas sobre um banco para capturar agentes transportados pelo ar que também poderiam ser úteis para matar *Staphylococcus*. Fleming observou ao redor de uma colônia, uma área com bolor que inibia o crescimento de *Staphylococcus aureus*. Logo após, esse bolor foi identificado como *Penicillium notatum*, e observou-se que seu composto ativo possuía capacidade de inibir outros microrganismos, esse composto foi nomeado como penicilina (FERNANDES; AMADOR; PRUDENCIO, 2013; FRANCO et al., 2015; OLIVEIRA, 2016; BUSH; BRADFORD, 2016).

Caracteriza-se como antimicrobiano todo composto químico, seja de origem natural ou sintética, que tenha ação bacteriostática (inibir crescimento) ou ação bactericida (morte bacteriana). Anteriormente à descoberta e produção dos antimicrobianos, as principais causas de óbito eram tuberculose, pneumonia e diarreia. Após a descoberta dos antimicrobianos, houve redução nos coeficientes de morbimortalidade, sendo um marco na história da medicina moderna (ARAÚJO, 2013; FRANCO et al., 2015; VALENTINI et al., 2017).

4.2. OS ANTIMICROBIANOS

Antimicrobianos são substâncias que combatem ou impedem o desenvolvimento de microrganismos capazes de causar doenças. São divididos em diferentes classes de acordo com suas propriedades químicas e farmacológicas,

bem como seu espectro e mecanismo de ação, podendo ser, β -Lct, Fluoroquinolonas, Quinolonas, Tetraciclina, Macrolídeos, Sulfonamidas, aminoglicosídeos, entre outros (OLIVEIRA, 2016; COSTA; SILVA JÚNIOR, 2017; SILVA JÚNIOR et al., 2018).

Podem ser classificados em: naturais (quando obtidos de organismos vivos); semissintéticos (obtidos de substâncias de origem natural que passam por processos de síntese em laboratório); ou sintéticos (produzidos de forma exclusiva em laboratório) (COSTA & SILVA JÚNIOR, 2017).

Os antimicrobianos atuam em locais específicos dos microrganismos (Figura 1), dessa forma, são classificados de acordo com seu principal mecanismo de ação. Estes mecanismos de ação são: interferência na síntese da parede celular, inibição da síntese de proteínas, interferência na síntese de ácidos nucleicos, inibição da síntese de metabólitos essenciais e ruptura da membrana citoplasmática (LIWA; JAKA, 2015; FRANCO et al., 2015; BEZERRA, 2017).

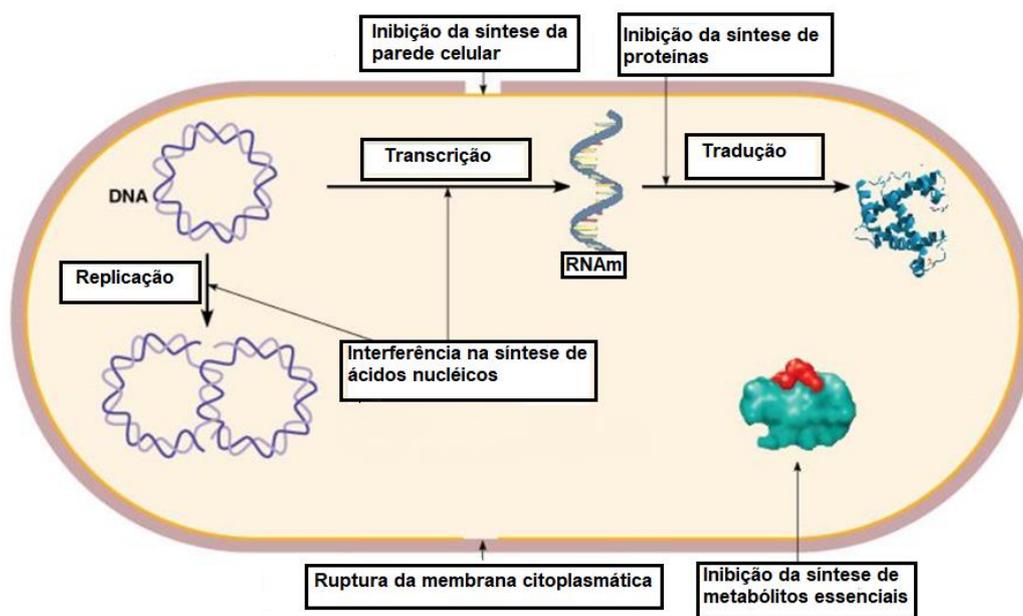


Figura 1: Mecanismos de ação dos antimicrobianos.

Fonte: Adaptado de Barzic & Loan (2015).

A parede celular bacteriana é constituída por peptidoglicanos, e possui grande papel na proteção da membrana plasmática, protegendo a célula de adversidades do meio externo. Antimicrobianos inibidores da síntese da parede celular causam enfraquecimento da parede celular, provocando lise da célula bacteriana (FRANCO et al., 2015; NOGUEIRA et al., 2016).

A síntese de proteínas é uma importante função na célula bacteriana. Os inibidores da síntese de proteínas agem perturbando qualquer estágio da síntese de proteínas, como os estágios de iniciação e alongamento. Diferentes antimicrobianos interferem na biossíntese de proteínas, ligando-se ao ribossomo ou inibindo as proteínas citoplasmáticas que contribuem para o processo de tradução (FOSTER, 2017; BEZERRA, 2017; ULLAH; ALI, 2017).

Os antimicrobianos que inibem a síntese de ácido nucleico interferem nos processos de replicação do ácido desoxirribonucleico (DNA) e transcrição das bactérias. Esses antimicrobianos bloqueiam a ação do DNA polimerase, interferindo no metabolismo dos nucleotídeos e na transcrição do DNA, atacando assim os genes da célula bacteriana, provocando morte celular (FRANCO et al., 2015; BEZERRA, 2017; SILVA JÚNIOR et al., 2018).

A membrana citoplasmática age como uma barreira seletiva e controla a composição interna da célula bacteriana. Sempre que os papéis funcionais da membrana citoplasmática forem perturbados, as macromoléculas e íons irão extravasar, causando destruição ou lise celular (ULLAH & ALI, 2017). Os antimicrobianos que provocam dano à membrana citoplasmática agem retirando moléculas, causando instabilidade na membrana. Assim, essa desestabilização provoca aumento da permeabilidade da membrana, liberando componentes celulares, o que provoca a morte celular da bactéria (NOGUEIRA et al. 2016; BEZERRA, 2017).

Os antimicrobianos que inibem a síntese de metabólitos essenciais, principalmente os compostos por polipeptídeos, causam mudanças na permeabilidade da membrana plasmática, resultando na perda de metabólitos importantes para a célula bacteriana (GOLL; FARIA, 2013; BEZERRA et al., 2017).

4.2.2. ANTIMICROBIANOS BETALACTÂMICOS

Os antimicrobianos β -Lct são o maior grupo de medicamentos disponíveis para o consumo, bem como o mais prescrito por profissionais da saúde contra diversas infecções. Os β -Lct são os antimicrobianos mais frequentemente usados em todo o mundo, representando 58% dos antimicrobianos administrados por dia no União Europeia. Os β -Lct se dividem em: penicilinas, Cefalosporinas, Carboxipenicilinas, Ureidopenicilinas, Carbapenêmicos, Monobactâmicos e

Inibidores de betalactamases (β -lact) (VARDAKAS et al., 2018; RAMOS et al., 2016; OLIVEIRA, 2016; FERNANDES; AMADOR; PRUDENCIO, 2013) Na figura 2, pode-se observar as estruturas dos antimicrobianos β -Lact.

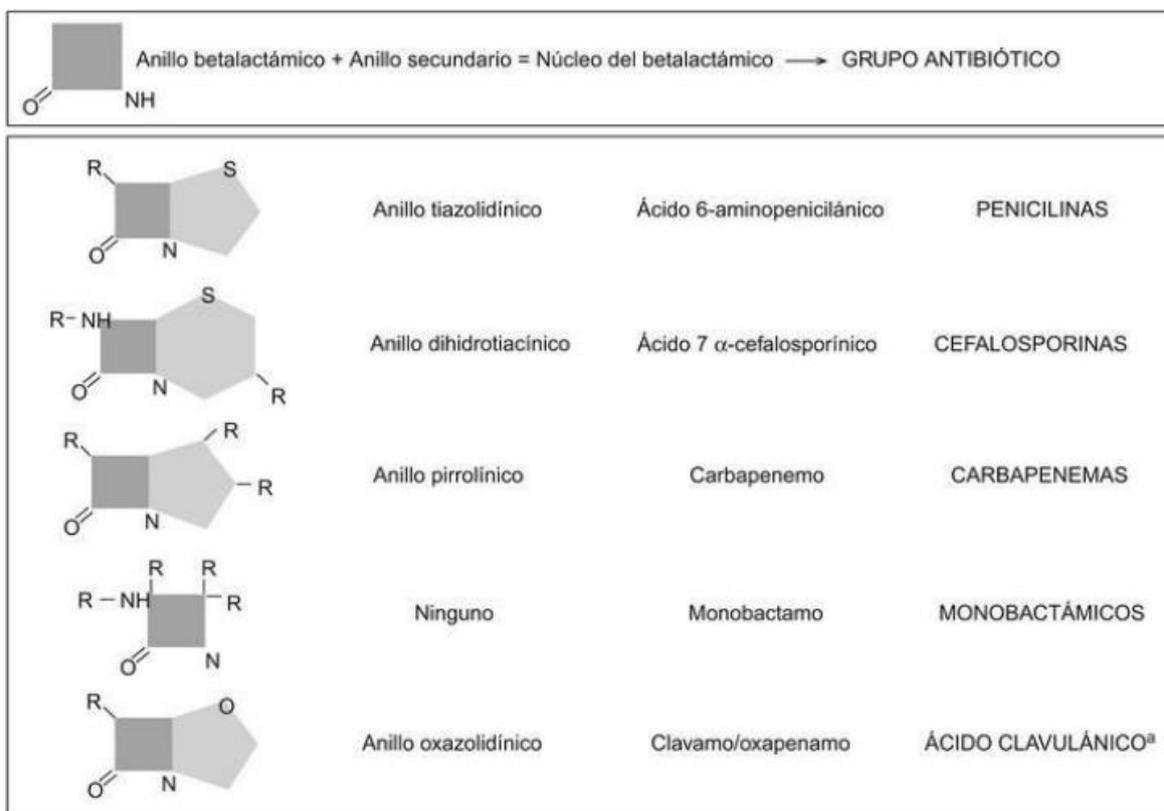


Figura 2: Representação das estruturas dos betalactâmicos.

Fonte: AZEVEDO, 2014.

Sua estrutura é composta por um anel β -Lact (Figura 3), local de ação onde as enzimas (betalactamases) se ligam, provocando sua inativação. O anel β -Lact é composto por 3 átomos de carbono e um átomo de nitrogênio, podendo haver vários radicais substituintes que o tornam ativo (AZEVEDO, 2014; LAKSHMI et al., 2014).

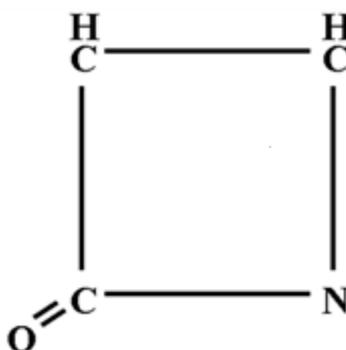


Figura 3: Representação do anel betalactâmico.

Fonte: AZEVEDO, 2014.

De acordo com Azevedo (2014), a lista de infecções para as quais se utiliza antimicrobianos β -Lct é grande, dentre elas há otites, amigdalites, faringites, infecções pulmonares, dentre outras. Na tabela 1 pode-se observar a indicação terapêutica de alguns antimicrobianos β -Lct.

TABELA 1: Indicação terapêutica de alguns betalactâmicos

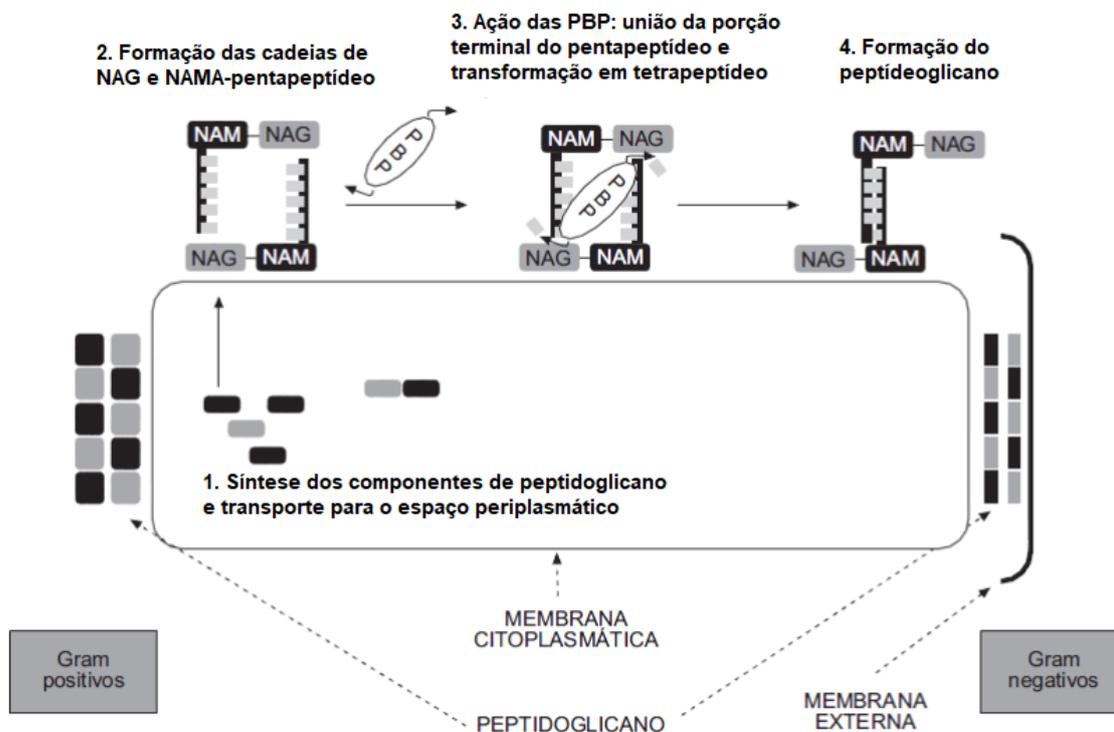
Antimicrobiano	Indicação Terapêutica
Benzilpenicilina Benzatínica	Infeções por <i>Streptococcus pyogenes</i> , sífilis e profilaxia de febre reumática.
Benzilpenicilina Potássica	Infeções por agentes penicilino-sensíveis
Amoxicilina	Profilaxia da endocardite bacteriana e tratamento da úlcera péptica
Amoxicilina + Ácido clavulânico	Infeções respiratórias, bronquite crônica, infecções urinárias, infecções por <i>Salmonella</i> , gonorreia. Pode ser útil para tratar infecções respiratórias por <i>H. influenzae</i> resistentes à ampicilina/amoxicilina.
Ampicilina	Infeções respiratórias, bronquite crônica, infecções urinárias, infecções por algumas estirpes de <i>Salmonella</i> , Gonorréia, entre outros.
Cefotaxima	Infeções graves particularmente causadas por bactérias gram-negativo multirresistentes, e meningites bacterianas causadas por bactérias Gram-negativo

Fonte: Adaptado de Azevedo, 2014.

Geralmente, os eventos adversos associados aos antimicrobianos β -Lct são comuns, leves e previsíveis, como náusea ou vômito, diarreia, dores abdominais e cefaléia. Os sintomas gastrointestinais se relacionam aos β -Lct de via oral e parenteral (VARDAKAS et al., 2018).

Os β -Lct são pouco tóxicos para os humanos, visto que seu local alvo é encontrado somente em células bacterianas, interferindo na síntese do peptidoglicano, que compõe a parede celular bacteriana, e que não se encontra em células humanas (RAMOS et al., 2016). Eles agem de forma a impedir a formação

da parede celular bacteriana, e o fazem ao interferir no estágio final da síntese de peptidoglicano (Figura 4). Inibem a atividade das proteínas de ligação à penicilina (PBPs; transpeptidases, carboxipeptidases), que catalisam a reticulação das unidades poliméricas glicopeptídicas que formam a parede celular (PRESCOTT, 2013; LAKSHMI et al., 2014; BUSH; BRADFORD, 2016).



NAM: Ácido N-acetilmurâmico; NAG: Ácido N-acetilglucosamina; PBP: Penicilin Binding Protein ou Transpeptidase

Figura 4: Mecanismo de ação dos antimicrobianos betalactâmicos

Fonte: Adaptado de Farmacologia dos Antibióticos Betalactâmicos (AZEVEDO, 2014).

Para que os β -Lct atuem na célula bacteriana, precisam atravessar a parede celular. Apesar de bactérias gram-negativas e gram-positivas possuírem estruturas diferentes, os β -Lct consegue atravessar ambas. Nas bactérias gram-negativas, o β -Lct age facilmente devido à fina camada de peptidoglicano; já nas gram-positivas, a camada de peptidoglicano é mais espessa, dificultando a ação do antimicrobiano, no entanto, em razão do peso molecular dos β -Lct e sua hidrofília compatível com os canais de porina, o β -Lct consegue atravessar a parede celular e realizar sua ação. Pode-se observar na figura 5 a fusão entre do β -Lct pela parede celular em bactérias gram-negativas e gram-positivas (AZEVEDO, 2014).

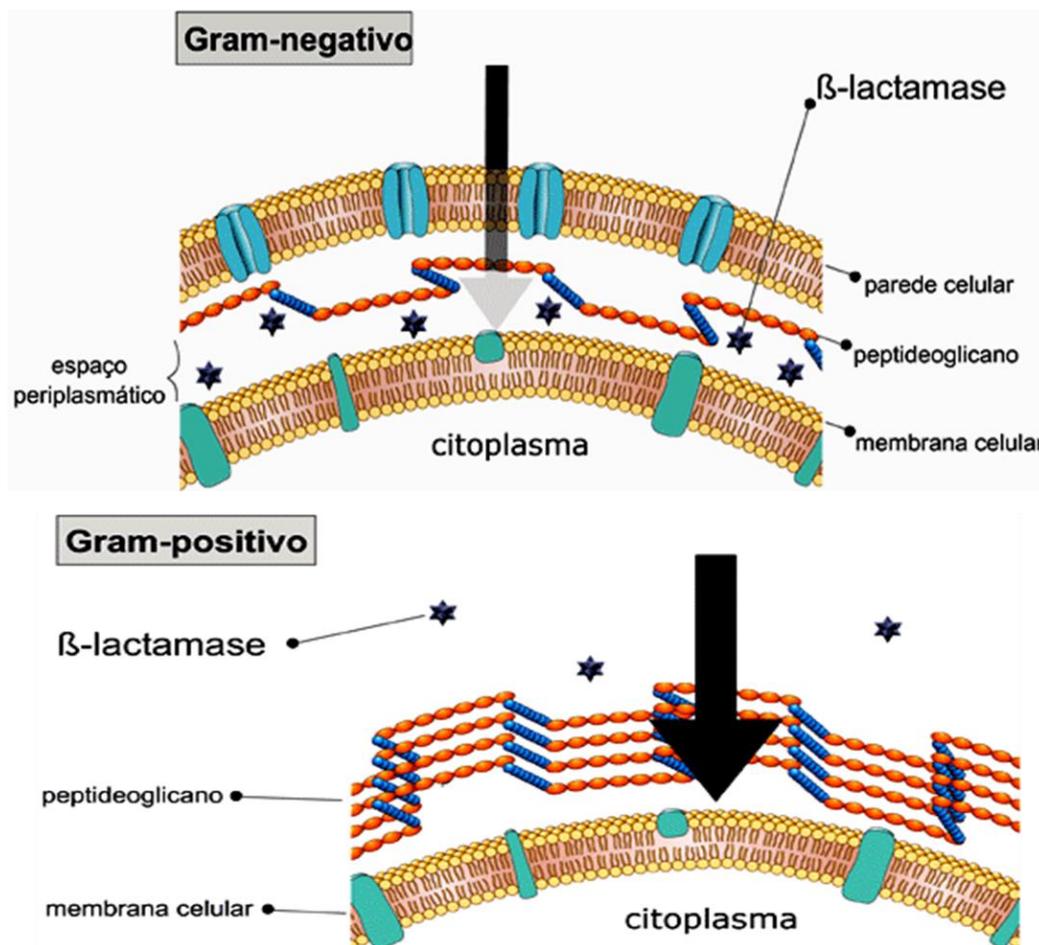


Figura 5: Diferenças entre ação dos betalactâmicos em bactérias Gram-positivas e Gram-negativas

Fonte: Adaptado de Mota et al (2010).

Assim como qualquer outro medicamento, os β -Lct sofrem interações com outros medicamentos. As principais interações se relacionam com a competitividade para ligação nas proteínas plasmáticas, podendo ocorrer aumento da sua concentração plasmática. Além das interações medicamento – medicamento, há também a interação medicamento – alimentos (AZEVEDO, 2014).

Os β -Lct podem interagir com outros tipos de antibióticos (tabela 2), bem como de outras classes de medicamentos (tabela 3) e alimentos (tabela 4).

TABELA 2: Interações entre betalactâmicos e outros antibióticos

Interação	Resultado
β-Lct + Aminoglicosídeos	Ocorre sinergismo. O efeito bactericida dos β -Lct aumenta. Pode ocorrer antagonismo se ambos forem administrados na mesma solução intravenosa
Amoxicilina + Ácido clavulânico Ou Amoxicilina + Sulbactam	Ocorre potencialização. O efeito da amoxicilina é aumentado
Ampicilina + Sulbactam	Ocorre potencialização. O efeito da ampicilina é aumentado
Ticarcilina + Ácido clavulânico	Ocorre potencialização. O efeito da ticarcilina é aumentado
Piperacilina + Tazobactam	Ocorre potencialização. O efeito da piperacilina é aumentado
β-Lct + Macrolídeos	Ocorre antagonismo. O efeito bactericida dos β -Lct é reduzido
β-Lct + Tetraciclinas	Ocorre antagonismo. O efeito bactericida dos β -Lct é reduzido
Amoxicilina + Metronidazol	Ocorre sinergismo contra <i>A. Actinomyces comitans</i>
β-Lct + Fosfomicina	Ocorre sinergismo

Fonte: adaptado de Ramos et al. (2016)

TABELA 3: Interações entre betalactâmicos e outros medicamentos

Interação	Resultado
Imipeném + Cilastatina	Inibição da degradação do imipeném
Cefalosporinas + Ibuprofeno	Aumento da concentração plasmática de cefalosporinas
Ampicilina + Ibuprofeno Ou Ampicilina + Cetoprofeno	Aumento da concentração plasmática de ampicilina
Amoxicilina + Diclofenaco	Redução da concentração plasmática de amoxicilina
Ceftriaxona + Diclofenaco	Aumento da excreção biliar de Ceftriaxona
β-Lct + AINEs	Inibição da agregação plaquetária
β-Lct de amplo espectro e Cefalosporinas + Anticoagulantes cumarínicos e varfarina	Redução da síntese de vitamina K e aumento do efeito anticoagulante
β-Lct + Omeprazol e/ou Pantoprazol	Os inibidores da bomba de prótons afetam a solubilidade, estabilidade química e biodisponibilidade dos β -Lct orais
Ampicilina + Anticoncepcionais orais	Redução da recirculação contraceptiva entero-hepática
Penicilinas + Probenecida Ou Cefalosporinas + Probenecida	Atrasa a excreção renal de Penicilina G e cefalosporinas

Fonte: adaptado de Ramos et al. (2016)

TABELA 4: Interações entre betalactâmicos e alimentos

Interação	Resultado
Ampicilina + Alimento	Redução da absorção de Ampicilina
Isoxazolilpenicilinas + Alimento	Redução da absorção de Isoxazolilpenicilinas
Amoxicilina + Suco de cranberry Ou Cefaclor + Suco de cranberry	Redução da absorção de Amoxicilina e Cefaclor

Fonte: adaptado de Ramos et al. (2016)

4.3.USO IRRACIONAL DE ANTIMICROBIANOS E O PAPEL DO FARMACÊUTICO FRENTE A RESISTÊNCIA

O Uso Irracional de Medicamentos ocorre quando há a utilização de medicamentos sem orientação médica ou farmacêutica, com base somente em conhecimentos próprios ou de outros indivíduos, visando o alívio de sintomas (FERREIRA & TERRA JÚNIOR, 2018).

O Uso Irracional de Antimicrobianos (UIA) tem sido descrito há vários anos. No ano de 1970, o estudo de Scheckler e Bennet observou que 62% dos pacientes com prescrição de antimicrobianos não possuíam infecções. Já em 1981, foi concluído que 59% das prescrições de antimicrobianos não estavam adequadas (FRANCO et al., 2015).

Dúvidas no diagnóstico das infecções, indicações errôneas acerca da dosagem e período de tratamento, bem como outros fatores na fase de anamnese e diagnóstico, aumentam a propabilidade da ocorrência de RB. Estudos apontam que, cerca de 50% dos antimicrobianos receitados, não estão corretos (LIMA; BENJAMIM; SANTOS, 2017).

No ano de 2019, o Conselho Federal de Farmácia (CFF) através do Instituto Datafolha investigou o comportamento da população brasileira em relação à compra e uso de medicamentos. 71% dos entrevistados afirmaram se automedicar, ou seja, fizeram uso de medicamentos sem prescrição. Identificou-se também que, no período de seis meses, 42% dos entrevistados fez uso de antimicrobianos. (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2019).

O UIA é tido como a principal causa de RB, podendo ser evitado através de estratégias como: prevenir a ocorrência de infecções bacterianas através de vacinas, controlar e prevenir a disseminação de microorganismos resistentes, desenvolver e produzir novos antimicrobianos. Ademais, a caracterização e a descoberta da localização dos genes responsáveis pela resistência, possuem elevada importância para se entender os fatores relacionados ao desenvolvimento da RB (SANTOS et. al, 2017).

Uma causa do UIA se relaciona com as informações passadas ao usuário. A falta de informações pode levar ao término precoce do tratamento e a não administração do medicamento nos horários corretos. Logo, o usuário deve possuir conhecimento acerca da duração do tratamento e intervalo entre administrações, garantindo adesão ao tratamento, de forma que não haja redução da concentração plasmática do medicamento, ou mesmo de sua eficácia (BARBOSA; LATINI, 2014).

O UIA também é estimulado pela produção e venda dos antimicrobianos em embalagens com quantidade de doses diferente do necessário para o tratamento completo e provoca consequências graves para a saúde da população, como diminuição da eficácia de tratamentos, prolongamento de doenças, maior número de hospitalizações e aumento da morbidade e mortalidade (SANTOS et. al, 2017; LOUREIRO et al., 2016).

O descobrimento de diversas substâncias com atividade antimicrobiana permitiu melhorias no prognóstico de doenças infecciosas. Entretanto, o uso de doses diferentes das prescritas, tratamento prolongado, uso de antimicrobianos em situações não necessárias, erro na prescrição e/ou na dispensação, automedicação e abdicação do tratamento nos primeiros sinais de melhora, são situações que causam seleção bacteriana, tendo como consequência, o desenvolvimento da RB (VALENTINI et al., 2017).

O profissional farmacêutico é um agente promotor de saúde, e por ser facilmente encontrado pela população nas drogarias, é vital para a melhoria da saúde pública no Brasil (FERNANDES, CEMBRANELLI, 2015).

De acordo com o Ministério da Saúde (MS), a AF é a interação entre o farmacêutico e o paciente, buscando uma farmacoterapia racional e resultados definidos e mensuráveis, visando a melhora da qualidade de vida do paciente. A ineficiência do tratamento com antimicrobianos tem provocado RB em razão do uso

indiscriminado e abusivo destes, especialmente na pediatria e geriatria, visto que estes grupos são mais susceptíveis às infecções (FRANCO et al., 2015; COELHO, 2018)

O farmacêutico está diretamente envolvido na política do URM, logo, é fundamental que este possua atitudes e habilidades que agreguem valor à equipe de saúde e interajam com paciente e comunidade, de forma a educar acerca do uso adequado de antimicrobianos, auxiliando na melhoria da qualidade de vida, principalmente no sucesso da farmacoterapia. Este profissional possui extrema importância no tratamento com antimicrobianos, pois pode evitar erros que gerarão problemas à saúde dos usuários, como erros na dosagem e administração, bem como auxiliar na adesão ao tratamento (FRANCO et al., 2015; VALENTINI et al., 2017).

Como profissional da saúde, o farmacêutico deve participar de ações que eduquem acerca da saúde, promoção da saúde e prevenção de doenças, além de segurança alimentar. O farmacêutico possui responsabilidade e dever de proporcionar acesso seguro aos medicamentos e cuidados de saúde em condições de qualidade, eficácia e racionalidade (SANTOS et. al, 2017).

4.4. RESISTÊNCIA BACTERIANA

Assim como Charles Darwin previu um século antes do aparecimento dos antimicrobianos, os organismos se adaptam e evoluem para sobreviver, e assim, os mais fortes prevalecem. O uso exagerado dos antimicrobianos acelerou a evolução das bactérias, de formas a se adaptarem e resistirem aos principais antimicrobianos (FRACAROLLI; OLIVEIRA; MARZIALE, 2017; MIRANDA; SIMÕES; TEIXEIRA, 2017).

O desenvolvimento da RB é uma maneira de a bactéria manter sua perpetuação frente a pressão seletiva provocada pelo uso dos antimicrobianos. A resistência se torna um grave problema quando se trata de bactérias multirresistentes provocando doenças de difícil tratamento (OLIVEIRA, et al., 2014; OLIVEIRA, 2016).

Ao relatar o primeiro antibiótico, Alexander Fleming apresentou também a RB, ao apontar em seu experimento a presença de uma bactéria do grupo colitífóide

(enterobactérias) e o bacilo piocianico (*Pseudomonas aeruginosa*) capazes de resistir à ação da penicilina (FRANCO et al., 2015).

O principal fator para o desencadeamento da resistência aos antimicrobianos é seu uso irracional, seja por tratamento interrompido antes do fim, falta de orientação profissional e o uso em casos desnecessários (FERREIRA & TERRA JÚNIOR, 2018).

Algumas espécies de bactérias têm capacidade de se adaptar a mudanças ambientais, conseguindo sobreviver a condições desfavoráveis, resultando, comumente no desenvolvimento de mutações. Ademais, um grande número de bactérias constantemente se encontram em contato com genes itinerantes, que se movem entre células bacterianas, causando a troca de material genético, provocando assim a resistência adquirida (OLIVEIRA, 2016).

O desenvolvimento da RB aos antimicrobianos é um fenômeno decorrente da pressão seletiva provocada pelo uso de antimicrobianos. A RB tem expandido de forma acelerada, em razão do uso irracional dos antimicrobianos, havendo relação entre o alto consumo de antimicrobianos e o aumento da RB (LOUREIRO et al., 2016).

A RB é um dos maiores problemas de saúde pública a nível mundial, visto que provoca consequências clínicas e econômicas. A resistência pode ser: natural ou adquirida. A resistência natural aponta que determinados microrganismos sempre tiveram resistência a alguns antimicrobianos ou adquiriram através da transmissão de material genético. A resistência adquirida apresenta-se em microrganismos que anteriormente eram sensíveis ao antimicrobiano (FRANCO et al., 2015; LOUREIRO et al., 2016; COELHO, 2018).

De acordo com Baptista (2013), Franco et al (2015) e Loureiro et al (2016), os quatro principais mecanismos de RB aos antimicrobianos são:

- **Bloqueio da entrada da droga na célula:** a ausência, mutações, perdas ou modificações de um canal de porina pode causar redução da entrada do fármaco na célula ou bloquear seu acesso ao espaço periplasmático e para o interior da célula;
- **Destrução ou inativação da droga por enzimas:** as β -lase produzidas pelas bactérias, catalisam a hidrólise da ligação amida do anel β -Lct, impossibilitando sua ação por destruir o local onde os antimicrobianos se ligam às proteínas ligadoras de penicilina;

- **Alteração nos locais-alvo da droga:** há redução ou neutralização completa da afinidade do fármaco ao seu alvo de ação, por provocar alteração da estrutura do peptidoglicano, causar interferência na síntese de proteínas ou de DNA, sem que ocorra prejuízo às funções celulares do microrganismo;
- **Ejeção celular da droga:** ocorre transporte ativo de antimicrobianos do meio intracelular para o extracelular, através de bombas de efluxo.

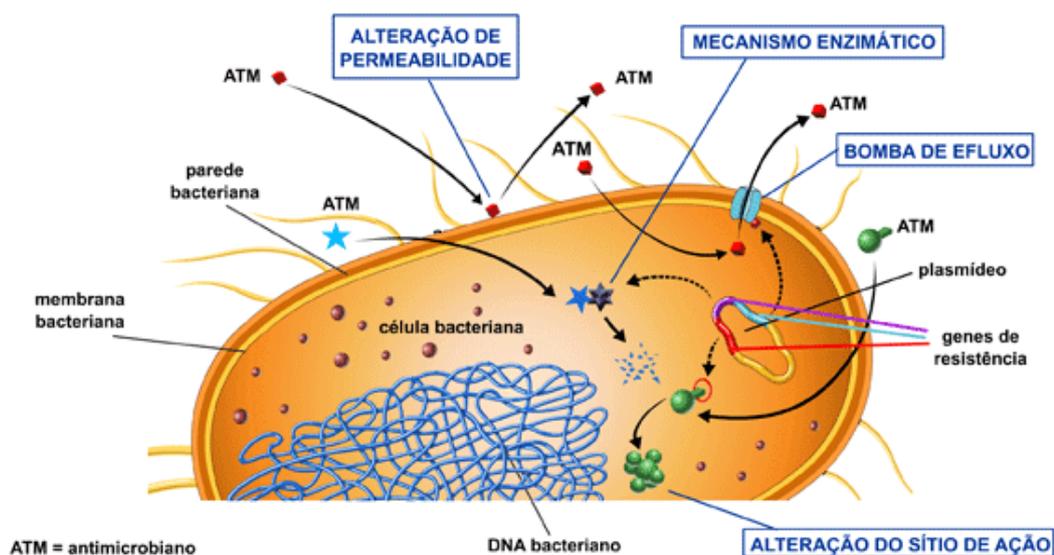


Figura 6 – Mecanismos de Resistência Bacteriana

Fonte: ANVISA, (2007).

Evidências apontam que bactérias podem passar genes de resistência entre cepas e espécies. Por exemplo, os genes de *Staphylococcus* responsáveis pela resistência a antimicrobianos são transportados em plasmídeos que serão trocados por *Enterococcus*, *bacilos* e *Streptococcus* (ZANGO et al., 2019).

Assim, de acordo com Coelho (2018), a propagação da RB ocorre de três formas: pela transferência de microrganismos entre indivíduos; transferência de genes de resistência entre microrganismos; transferência de genes de resistência entre elementos genéticos dentro das bactérias, através de transposons.

Após o microrganismo encontrar sua melhor estratégia de propagação, os genes responsáveis pela resistência, se disseminam entre os de sua espécie, podendo também serem disseminados para microrganismos de outras espécies,

caso o gene esteja localizado em um elemento móvel, como o plasmídeo (OLIVEIRA, 2016).

As modificações provocadas nas bactérias, seja através de mutações naturais do microrganismo ou através da transferência de material genético entre estes, são responsáveis pelo aparecimento das superbactérias (SILVA, 2017).

Utiliza-se o termo superbactérias para descrever organismos que surgem em velocidade alarmante, e que possuem resistência à maior parte ou a todos os antimicrobianos clínicos disponíveis (FRACAROLLI; OLIVEIRA; MARZIALE, 2017).

O surgimento de bactérias multirresistentes se torna mais grave, devido à falta de alternativas para evitar a disseminação destas na população, dado que o surgimento de resistências impedem a eficácia da maior parte dos antimicrobianos usados (COELHO, 2018).

Doenças infecciosas provocadas por patógenos oportunistas se mantêm como uma das principais causas de morbidade e letalidade no mundo, principalmente, em pessoas imunocomprometidas. O aumento do número de microrganismos com resistência a antimicrobianos tem causado dificuldades em tratamentos, que costumam ter sua dificuldade terapêutica associada exatamente à RB (MIRANDA; SIMÕES; TEIXEIRA, 2017).

Contemporaneamente, a RB é encontrada em quase todas as espécies bacterianas. A RB é um fenômeno genético, que se relaciona com genes presentes em microrganismo, codificando mecanismos bioquímicos que não permitem a ação dos medicamentos (ARAÚJO, 2013).

Dentre as diversas classes de antimicrobianos usadas no tratamento de bactérias gram-negativas, houve aumento na resistência aos antimicrobianos β -Lct. Isto provoca dificuldades na escolha da terapêutica, pois o mesmo microrganismo apresenta mecanismos de resistência combinada; se tornando resistente a diferentes antimicrobianos (OLIVEIRA et al., 2017).

4.5. RESISTÊNCIA BACTERIANA A BETALACTÂMICOS

O uso indiscriminado e de forma exagerada de penicilina após a II Guerra Mundial, provocou o surgimento de estirpes de bactérias Gram positivas que não eram suscetíveis aos antimicrobianos penicilínicos. De igual maneira, os antimicrobianos análogos da penicilina comercializados nos anos que seguiram,

tornaram-se ultrapassados, em decorrência do desenvolvimento da resistência múltipla em estirpes de *Enterococcus* e *Staphylococcus* infecciosos (ARAÚJO, 2013).

Seis anos após a introdução da Penicilina G no mercado, a frequência de resistência dos *Staphylococcus* em hospitais britânicos subiu de menos de 10% para 60%, sendo hoje, superior a 90% a nível mundial (FERNANDES; AMADOR; PRUDENCIO, 2013).

A RB aos β -Lct, pode estar associada, em alguns casos, à diminuição da permeabilidade da membrana externa, com super expressão de β -lse, e ocorre através de alterações nos mecanismos enzimáticos (FERNANDES; AMADOR; PRUDENCIO, 2013; OLIVEIRA, 2016; SILVA JÚNIOR et al., 2018).

As β -lse são uma família de enzimas produzidas por várias bactérias Gram-positivas e Gram-negativas que inativam os β -Lct ao hidrolisar o anel β -Lct, que pode levar a falhas na terapia antimicrobiana (LAKSHMI et al., 2014).

As β -lse de espectro estendido são enzimas com capacidade de hidrolisar penicilinas; primeira, segunda e terceira geração de cefalosporinas e o aztreonam. Essas β -lse frequentemente se localizam em plasmídeos que podem possuir também resistência a outros antimicrobianos (OLIVEIRA, 2016).

Na década de 40, a penicilina era o medicamento de primeira escolha no tratamento de infecções causadas por *Staphylococcus aureus*. Entretanto, em 1942 foi descrito o primeiro caso de resistência à penicilina, provocado pela aquisição do gene plasmidial que codifica a penicilinase ou β -lse. A inserção de penicilinas resistentes às penicilinases, como a meticilina, nos anos 60, possibilitou avanços na terapêutica, no entanto, logo se encontrou resistência a meticilina em *Staphylococcus aureus* (OLIVEIRA et al., 2014).

Pode-se antecipar a escassez de novas classes de antimicrobianos, sendo necessária a redução da taxa de consumo destes. Medidas podem ser tomadas de modo a tentar reverter ou diminuir a falta de alternativas para tratar infecções, como: Racionalizar as prescrições; desenvolver métodos laboratoriais para diferenciar infecções virais de infecções bacterianas; vacinações e incentivos para que a indústria farmacêutica desenvolva novos medicamentos (COELHO, 2018).

Devido à preocupação mundial com o crescimento dos casos de RB, bem como sua ameaça à saúde pública, diversas organizações, como a Direção Geral de Saúde em Portugal, a Comissão Europeia e a OMS, perceberam a importância

em estudar a emergência da RB e o desenvolvimento de sistemas de vigilância e controle desta, como o Sistema Europeu de Vigilância da Resistência Microbiana (LOUREIRO et al., 2016).

Visando o combate às β -lse, laboratórios produziram medicamentos especiais, combinando antimicrobianos β -Lct com inibidores de β -lse. Este inibidor se liga de forma irreversível e inativa às β -lse, permitindo que o antimicrobiano que o acompanha adentre a célula bacteriana. Um destes medicamentos especiais é o combinado de ácido clavulânico com amoxicilina (OLIVEIRA, et al., 2014).

O ácido clavulânico é um inibidor suicida, uma vez que se une covalentemente ao local ativo de um resíduo de serina da β -lse. Essa inibição reestabelece a atividade antimicrobiana dos β -Lct contra bactérias resistentes (GÓMEZ; GARCÍA-VÁZQUEZ; HERNÁNDEZ-TORRES, 2015).

Na figura 7 observa-se o mecanismo de ação do ácido clavulânico, que é descrito a seguir. O mecanismo de ação do ácido clavulânico inicia com o ataque nucleofílico da Ser-70 da β -lse sobre a carbonila betalactâmica, provocando a formação de um aduto inicial do tipo acila. Em razão da presença de um fragmento aza-cetal, ocorre um rearranjo molecular, que produz uma espécie reativa imínica, que sofre outro ataque nucleofílico, formando assim um aduto biomolecular que acaba por inativar a β -lse (BARREIRO; FRAGA, 2015)

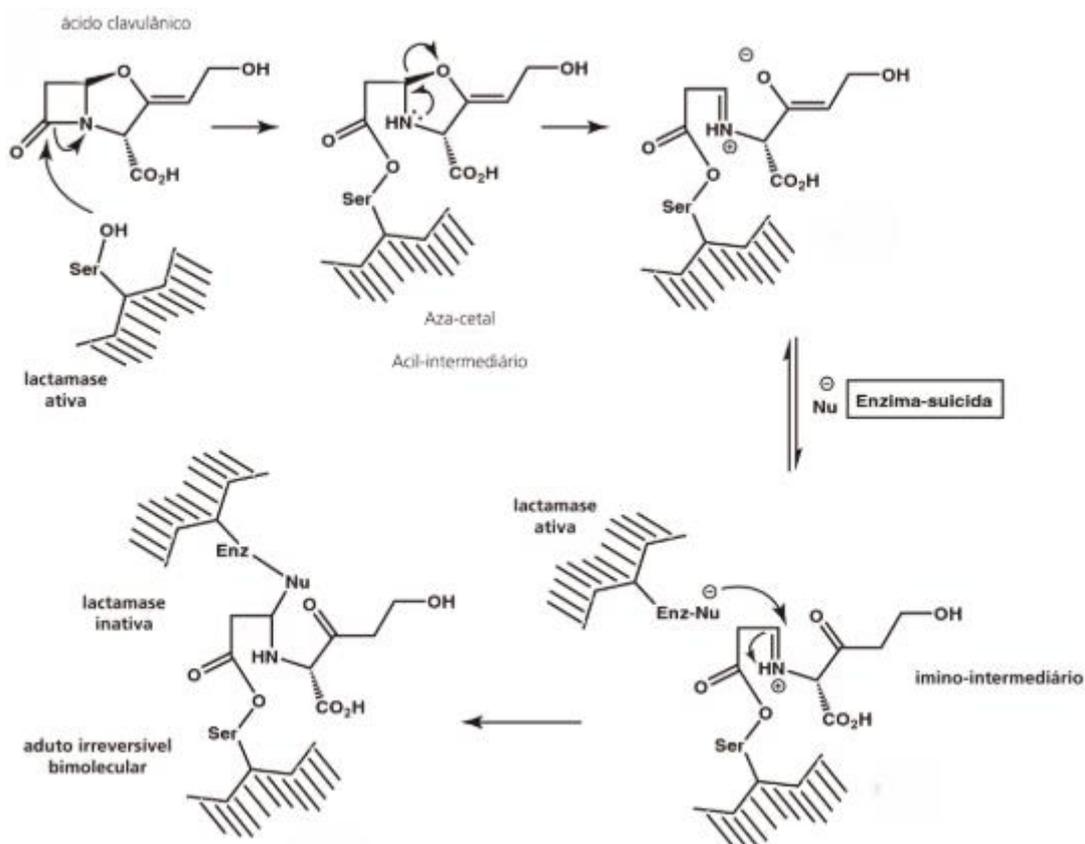


Figura 7 – Mecanismos de ação do Ácido Clavulânico

Fonte: Adaptado de Barreiro e Fraga, 2015.

O controle da RB só poderá ser alcançado através do uso racional de antimicrobianos. Para isso, deve haver colaboração entre prescritor, dispensador, usuários, população, governo, sociedades profissionais e indústria farmacêutica (COELHO, 2018).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A descoberta dos antimicrobianos revolucionou a medicina moderna, pois infecções que provocavam mortes, passaram a ser tratadas e curadas, propiciando melhor qualidade de vida para a população. Considera-se como antimicrobiano, toda substância capaz de inibir o crescimento ou eliminar os microrganismos responsáveis pela infecção. Os antimicrobianos agem em locais específicos da célula bacteriana.

Os antimicrobianos β -Lct são a maior classe de antimicrobianos, sendo também a classe mais prescrita e utilizada, visto que é capaz de tratar grande número de infecções. Se caracterizam pela presença do anel β -Lct. Além disso, possuem baixa toxicidade para humanos, visto que o local alvo de sua ação é a parede bacteriana.

O Uso Irracional de Antimicrobianos é um problema de saúde pública, em razão de suas consequências. Diversas são as causas do uso irracional, mas faz-se importante citar a falta de informações acerca do tratamento e medicamento por parte do paciente, o que leva a um uso errôneo. O mau uso dos antimicrobianos é um facilitador para a ocorrência da RB.

A RB pode ocorrer através da evolução natural do microorganismo, bem como através do contato com substâncias antimicrobianas em doses ineficientes para inibição do crescimento ou morte da bactéria. O gene da resistência pode ser passado de um microorganismo para outro, o que gera bactérias multirresistentes, que representam grave problema de saúde pública, pois dificultam o tratamento de diversas infecções.

A resistência aos antimicrobianos β -Lct ocorre através da produção de β -lse pelas bactérias, tal enzima realiza a quebra do anel β -Lct, o que causa a ineficácia do medicamento. Para combater essa resistência, produz-se antimicrobianos combinados com substâncias inibidoras de β -lse, como o ácido clavulânico, que inativa a produção de β -lse.

Juntamente a esses esforços para inibir a ação das bactérias multirresistentes, faz-se importante a conscientização da população acerca da importância do uso correto dos antimicrobianos. Essa conscientização pode ser realizada pelo farmacêutico ao realizar a dispensação do antimicrobiano. Além disso, estudos acerca da resistência bacteriana e como combatê-la e evitá-la se

fazem necessários, pois, a cada dia, encontram-se novas bactérias multirresistentes.

REFERÊNCIAS

ARAÚJO, A. B. N. **As doenças infecciosas e a História dos Antibióticos**. 2013. 79 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2013. Disponível em: <https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/5524/1/PPG_16550.pdf>. Acesso em: 12 abr. 2019.

AZEVEDO, S. M. M. **Farmacologia dos Antibióticos Beta-lactâmicos**. 2014. 70 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Portp, 2014. Disponível em: <https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4412/1/PPG_21378.pdf>. Acesso em: 28 abr. 2019.

BAPTISTA, M. G. F. M. **Mecanismos de Resistência aos Antibióticos**. 2013. 51 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia, Lisboa, 2013. Disponível em: <<http://recil.grupolusofona.pt/bitstream/handle/10437/3264/Mecanismos%20de%20Resist%C3%Aancia%20aos%20Antibi%C3%B3ticos%20%20Maria%20Galv%C3%A3o%20Ba.pdf?sequence=1>>. Acesso em: 25 maio 2019.

BARBOSA, L. A.; LATINI, R. O. Resistência bacteriana decorrente do uso abusivo de antibióticos: informações relevantes para elaboração de programas educativos voltados para profissionais da saúde e para a comunidade.. **Acervo da Iniciação Científica**, [s.l.], n. 1, p.1-11, 2014. Disponível em: <<https://www.metodista.br/revistas/revistas-izabela/index.php/aic/article/view/613/578>>. Acesso em: 24 ago. 2019.

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química Medicinal: As bases moleculares da ação dos fármacos**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015. 590 p.

BARZIC, A. I.; IOAN, S. Antibacterial Drugs – From Basic Concepts to Complex Therapeutic Mechanisms of Polymer Systems. **Concepts, Compounds And The Alternatives Of Antibacterials**, [s.l.], p.3-28, 9 dez. 2015. Disponível em: <<https://www.intechopen.com/books/concepts-compounds-and-the-alternatives-of-antibacterials/antibacterial-drugs-from-basic-concepts-to-complex-therapeutic-mechanisms-of-polymer-systems>>. Acesso em: 26 jul. 2019.

BEZERRA, W. G. A; HORN, R.H.; SILVA, I.N.G., TEIXEIRA, R.S.C., LOPES, E.S., ALBUQUERQUE, Á.H., CARDOSO, W.C.. Antibióticos no setor avícola: uma revisão sobre a resistência microbiana. **Archivos de Zootecnia**, [s.l.], v. 66, n. 254, p.301-307, 2017. Disponível em: <<http://www.redalyc.org/pdf/495/49553570019.pdf>>. Acesso em: 09 maio 2019.

BEZERRA, W. G. A. **Fatores de virulência e resistência à antimicrobianos em *Escherichia coli* e *Salmonella spp.* em granjas de frangos de corte.** 2017. 78 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências Veterinárias, Faculdade de Veterinária, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, 2017. Disponível em:

<http://www.uece.br/ppgcv/dmdocuments/WindleyanneGon%C3%A7alves_Tese.pdf>. Acesso em: 09 maio 2019.

BRASIL. ANVISA. **Gram-negativos - resistência aos antimicrobianos: β -lactâmicos.** 2007. Disponível em:

<http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/0pas_web/modulo3/gramn_lacta2.htm>. Acesso em: 02 jun. 2019.

BUSH, K.; BRADFORD, P.A. β -Lactams and β -Lactamase Inhibitors: An Overview. **Cold Spring Harbor Perspectives In Medicine**, [s.l.], v. 6, n. 8, p.1-22, 21 jun. 2016. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27329032>>. Acesso em: 17 jul. 2019.

COELHO, M. A. V. Atenção farmacêutica na resistência aos antimicrobianos. **Revista Especialize On Line**, Goiânia, v. 1, n. 15, p.1-20, jul. 2018. Disponível em: <<https://www.ipog.edu.br/download-arquivo-site.sp?arquivo=maria-augusta-viana-coelho-affjp001-1914180.pdf>>. Acesso em: 23 mar. 2019.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. **Uso de medicamentos.** 2019. Disponível em:

<http://www.cff.org.br/userfiles/file/Uso%20de%20Medicamentos%20-%20Relat%C3%B3rio%20_final.pdf>. Acesso em: 17 jul. 2019.

COSTA, A. L. P.; SILVA JUNIOR, A. C. S. Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura. **Estação Científica (UNIFAP)**, [s.l.], v. 7, n. 2, p.45-57, 23 ago. 2017. Disponível em: <<https://periodicos.unifap.br/index.php/estacao/article/viewFile/2555/andersonv7n2.pdf>>. Acesso em: 03 maio 2019.

DESHAYES, S.; COQUEREL, A.; VERDON, R. Neurological Adverse Effects Attributable to β -Lactam Antibiotics: A Literature Review. **Drug Safety**, [s.l.], v. 40, n. 12, p.1171-1198, 28 jul. 2017. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s40264-017-0578-2>. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/28755095/>>. Acesso em: 21 ago. 2019.

FERNANDES, R.; AMADOR, P.; PRUDÊNCIO, C. β -Lactams. **Reviews In Medical Microbiology**, [s.l.], v. 24, n. 1, p.7-17, jan. 2013. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/mrm.0b013e3283587727>. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/235997301_b>

Lactams_Chemical_structure_mode_of_action_and_mechanisms_of_resistance>. Acesso em: 29 abr. 2019.

FERNANDES, W. S.; CEMBRANELLI, J. C. Automedicação e o uso irracional de medicamentos: o papel do profissional farmacêutico no combate a essas práticas. **Revista Univap**, [s.l.], v. 21, n. 37, p.5-12, 4 ago. 2015. UNIVAP Universidade de Vale do Paraiba. <http://dx.doi.org/10.18066/revistaunivap.v21i37.265>. Disponível em: <<https://revista.univap.br/index.php/revistaunivap/article/view/265>>. Acesso em: 25 ago. 2019.

FERREIRA, R. L.; TERRA JÚNIOR, A. T. Estudo sobre a automedicação, o uso irracional de medicamentos e o papel do farmacêutico na sua prevenção. **Revista Científica Faema**, [s.l.], v. 9, n. , p.570-576, 15 jun. 2018. Revista FAEMA. <http://dx.doi.org/10.31072/rcf.v9iedesp.617> Disponível em: <<http://www.faema.edu.br/revistas/index.php/Revista-FAEMA/article/view/rcf.v9iedesp.617/549>>. Acesso em: 26 ago. 2019.

FORTMAN, J. L.; MUKHOPADHYAY, A.. The Future of Antibiotics: Emerging Technologies and Stewardship. **Trends In Microbiology**, [s.l.], v. 24, n. 7, p.515-517, jul. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2016.04.003>. Disponível em: <[https://www.cell.com/trends/microbiology/fulltext/S0966-842X\(16\)30016-6?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0966842X16300166%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/trends/microbiology/fulltext/S0966-842X(16)30016-6?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0966842X16300166%3Fshowall%3Dtrue)>. Acesso em: 23 ago. 2019.

FOSTER, T. J. Antibiotic resistance in Staphylococcus aureus. Current status and future prospects. **Fems Microbiology Reviews**, [s.l.], v. 41, n. 3, p.430-449, 13 abr. 2017. Disponível em: <<https://academic.oup.com/femsre/article/41/3/430/3608758>>. Acesso em: 19 jul. 2019.

FRACAROLLI, I. F. L. ; OLIVEIRA, S. A.; MARZIALE, M. H. P. Colonização bacteriana e resistência antimicrobiana em trabalhadores de saúde: revisão integrativa. **Acta Paulista de Enfermagem**, [s.l.], v. 30, n. 6, p.651-657, dez. 2017. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ape/v30n6/0103-2100-ape-30-06-0651.pdf>>. Acesso em: 23 mar. 2019.

FRANCO, J. M. P. L.; MENDES, R.C.; CARBRAL, F.R.F.; MENEZES, C.D.A. O papel do farmacêutico frente à resistência bacteriana ocasionada pelo uso irracional de antimicrobianos. **Semana Acadêmica**, Fortaleza, v. 1, n. 72, p.1-17, 2015. Disponível em: <https://semanaacademica.org.br/system/files/artigos/o_papel_do_farmacutico_o_frente_a_resistencia_bacteriana_0.pdf>. Acesso em: 23 abr. 2019.

GOLL, A. S.; FARIA, M. G. L. Resistência bacteriana como consequência do uso inadequado de antibióticos. **Brazilian Journal Of Surgery And Clinical Research**, [s.l.], v. 5, n. 1, p.69-72, 2013. Disponível em: <https://www.mastereditora.com.br/periodico/20131130_150425.pdf>. Acesso em: 09 maio 2019.

GÓMEZ, J.; GARCÍA-VÁZQUEZ, E.; HERNÁNDEZ-TORRES, A. Los betalactámicos en la práctica clínica. **Revista Española de Quimioterapia**, [s.l.], v. 28, n. 1, p.1-9, 2015. Disponível em: <https://seq.es/wp-content/uploads/2015/02/seq_0214-3429_28_1_gomez.pdf>. Acesso em: 29 abr. 2019.

LAKSHMI, R; NUSRIN, K.S; GEOROGY, S.A; SREELAKSHMI, K.S. Role of beta lactamases in antibiotic resistance: A review. **International Research Journal Of Pharmacy**, [s.l.], v. 5, n. 2, p.37-40, 19 fev. 2014. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/269846302_Role_of_beta_lactamases_in_antibiotic_resistance_A_review>. Acesso em: 17 jul. 2019.

LIMA, C. C.; BENJAMIM, S. C. C.; SANTOS, R. F. S. Mecanismo de resistência bacteriana frente aos fármacos: Uma Revisão. **Cuidarte Enfermagem**, [s.l.], v. 11, n. 1, p.105-113, 2017. Disponível em: <https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=http://www.webfipa.net/facfipa/ner/sumarios/cuidarte/2017v1/15%2520Artigo_Mecanismo%2520resist%25C3%25AAncia%2520bacteriana%2520a%2520antibi%25C3%25B3ticos_27-07-17.pdf&ved=2ahUKEwjQ75fL_qbkAhX0JrkGHVPtBsQQFjABegQIARAB&usg=AOvVaw3e88mun9xEWdPJbQLFt3vM&cshid=1567044446335>. Acesso em: 24 ago. 2019.

LOUREIRO, R. J.; ROQUE, F.; RODRIGUES, A.T.; HERDEIRO, M.T.; RAMALHEIRA, E. O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução. **Revista Portuguesa de Saúde Pública**, [s.l.], v. 34, n. 1, p.77-84, jan. 2016. [Http://dx.doi.org/10.1016/j.rpsp.2015.11.003](http://dx.doi.org/10.1016/j.rpsp.2015.11.003). Disponível em: <<http://www.scielo.mec.pt/pdf/rpsp/v34n1/v34n1a11.pdf>>. Acesso em: 11 abr. 2019.

MIRANDA, M. M.; SIMÕES, A. C. A.; TEIXEIRA, C. D. Resistência a antimicrobianos em cepas de *Enterococcus* spp. isoladas da UTI de um hospital de Cachoeiro de Itapemirim – ES. **Revista Univap**, [s.l.], v. 22, n. 40, p.364-369, 19 jan. 2017. [Http://dx.doi.org/10.18066/revistaunivap.v22i40.865](http://dx.doi.org/10.18066/revistaunivap.v22i40.865). Disponível em: <http://www.inicepg.univap.br/cd/INIC_2016/anais/arquivos/0733_0379_01.pdf>. Acesso em: 08 abr. 2019.

MOTA, L. M.; VILAR, F. C.; DIAS, L. B. A.; NUNES, T. F.; MORIGUTI, J. C. Uso racional de antimicrobianos. **Revista da Faculdade de Medicina de Ribeirão**

Preto e do Hospital das Clínicas da Fmrp, Ribeirão Preto, v. 43, n. 2, p.164-172, 2010.

NOGUEIRA, H. S.; XAVIER, A.R.E.O; XAVIER, M.A.S.; CARVALHO, A.A; MONÇÃO, G.A; BARRETO, N.A.P. Antibacterianos: principais classes, mecanismos de ação e resistência. **Revista Unimontes Científica**, Montes Claros, v. 18, n. 2, p.96-108, 2016. Disponível em: <<http://www.ruc.unimontes.br/index.php/unicientifica/article/viewFile/523/375>>. Acesso em: 09 maio 2019.

OLIVEIRA, C. F.; MOREY, A.T.; BIASI-GARBIN, R. P.; PERUGINI, M. R. E.; YAMAUCHI, L. M.; YAMADA-OGATTA, S.F. Emergência de Staphylococcus Aureus resistentes aos antimicrobianos: Um desafio contínuo. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, Salvador, v. 13, n. 2, p.242-247, 2014. Disponível em: <<https://portalseer.ufba.br/index.php/cmbio/article/view/9831/9075>>. Acesso em: 15 abr. 2019.

OLIVEIRA, D. V. **Análise e caracterização de isolados ambientais da família Enterobacteriaceae quanto à presença de genes de resistência a B-lactâmicos**. 2016. 58 f. Tese (Doutorado) - Curso de Microbiologia Agrícola e do Ambiente, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2016. Disponível em: <<https://lume.ufrgs.br/handle/10183/157914>>. Acesso em: 16 abr. 2019.

OLIVEIRA, T. L.; OLIVEIRA, L. M. S.; COSTA, Y. G. F.; LIRA, M. E. G. L.; RODRIGUES, M. M. L. Perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos dos microorganismos isolados de secreções em um hospital universitário. **Gep News**, Maceió, v. 1, n. 3, p.69-72, 2017. Disponível em: <<http://www.seer.ufal.br/index.php/gepnews/article/view/3507/2549>>. Acesso em: 13 abr. 2019.

PRESCOTT, J. F. Beta-lactam Antibiotics. **Antimicrobial Therapy In Veterinary Medicine**, [s.l.], p.133-152, 16 ago. 2013. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781118675014.ch8>>. Acesso em: 18 jul. 2019.

RAMOS, J. M. F.; ZARAGOZA, M. G. O.; RODRÍGUEZ, L. L. L.; PARTIDA, E. A. T.; VALENCIA, A. G. M. Interacciones farmacológicas relacionadas con la administración de antibióticos betalactámicos. **Revista Adm**, [s.l.], v. 73, n. 5, p.227-234, 2016. Disponível em: <<https://www.medigraphic.com/pdfs/adm/od-2016/od165c.pdf>>. Acesso em: 30 abr. 2019.

SANTOS, S. L. F.; PESSOA, C. V.; ALVES, H. H. S.; BORGES, R. N.; BARROS, K. B. N. T. O PAPEL DO FARMACÊUTICO ENQUANTO PROMOTOR DA

SAÚDE NO USO RACIONAL DE ANTIBIÓTICOS. **Revista Saúde & Ciência Online**, [s.l.], v. 6, n. 1, p.79-88, 2017. Disponível em: <<http://www.ufcg.edu.br/revistasaudeeciencia/index.php/RSC-UFCG/article/view/393>>. Acesso em: 24 ago. 2019.

SILVA, I. M. **Antibióticos beta-lactâmicos e as 'superbactérias'**. 2017. 80 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências e Tecnologias da Saúde, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa, 2017. Disponível em: <http://recil.grupolusofona.pt/bitstream/handle/10437/8903/lnes_tese.pdf?sequence=1>. Acesso em: 31 jul. 2019.

SILVA JÚNIOR, J. G.; TAVARES, C. G. S.; MONTE, T. V. S.; NASCIMENTO, W. M.; OLIVEIRA, J. R. S.; CALLOU, M. A. M. Automedicação com antibióticos e suas consequências fisiopatológicas: Uma revisão. **Revista Rios Saúde**, [s.l.], v. 1, n. 1, p.7-17, 2018. Disponível em: <https://www.fasete.edu.br/revistariosaude/media/revistas/2018/auto_medicao_com_antibioticos_e_suas_consequencias_fisiopatologicas.pdf>. Acesso em: 29 abr. 2019.

ULLAH, H.; ALI, S. Classification of Anti-Bacterial Agents and Their Functions. **Antibacterial Agents**, [s.l.], p.1-16, 31 maio 2017. Disponível em: <<https://www.intechopen.com/books/antibacterial-agents/classification-of-antibacterial-agents-and-their-functions>>. Acesso em: 19 jul. 2019.

VALENTINI, M. H.; SILVA, A. C.; ROGINSKI, A. C.; CICHOTA, L. C.; GRAZZIOTIN, N. A.; DIEFENTHAELE, H. S. Análise da qualidade de prescrições de antimicrobianos comercializados em uma drogaria da Região Norte do Rio Grande do Sul. **Hu Revista**, Juiz de Fora, v. 43, n. 1, p.19-24, 2017. Disponível em: <<http://ojs2.ufjf.emnuvens.com.br/hurevista/article/view/2596/911>>. Acesso em: 15 abr. 2019.

VALENTINI, M. H.; SILVA, A. C.; ROGINSKI, A. C.; CICHOTA, L. C.; GRAZZIOTIN, N. A.; DIEFENTHAELE, H. S. An update on adverse drug reactions related to β -lactam antibiotics. **Expert Opinion On Drug Safety**, [s.l.], v. 17, n. 5, p.499-508, 18 abr. 2018. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/14740338.2018.1462334>. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14740338.2018.1462334>>. Acesso em: 22 ago. 2019.

ZANGO, U. U.; IBRAHIM, M.; SHAWAI, S. A. A.; SHAMSUDDIN, I. M. A review on β -lactam antibiotic drug resistance. **Medcrave Online**, [s.l.], v. 3, n. 2, p.52-58, 2019. Disponível em: <<https://medcraveonline.com/MOJDDT/MOJDDT-03-00080.pdf>>. Acesso em: 28 jul. 2019.



Aprovado
Biblioteca, 4-45-34, 18/11/2017

Resultado da análise

Arquivo: 05 - Gebson Silva.docx

Estatísticas

Suspeitas na Internet: **6,67%**

Percentual do texto com expressões localizadas na internet

Suspeitas confirmadas: **5,49%**

Confirmada existência dos trechos suspeitos nos endereços encontrados

Texto analisado: **94,11%**

Percentual do texto efetivamente analisado (frases curtas, caracteres especiais, texto quebrado não são analisados).

Sucesso da análise: **100%**

Percentual das pesquisas com sucesso, indica a qualidade da análise, quanto maior, melhor.

Endereços mais relevantes encontrados:

Endereço (URL)	Ocorrências	Semelhanças
http://www.ceatenf.ufc.br/Artigos/25.pdf	4	10,35 %
http://ambfacil.com/topic/30-estilo-de-vida-saude-e-meio-ambiente	4	5,57 %
http://www.unimep.br/nutricentro/index.php?fid=96&ct=1952	3	8,1 %
http://dicasdesaude.blog.br/complicacoes-do-diabetes-mellitus-a-longo-prazo	3	5,33 %
http://bedmed.com.br/tratamentos/diabetes-gestacional	3	8,14 %
http://www.consorcioparana.saude.com.br/noticias_new.asp?id=372	3	1,85 %



Gebson Silva Maria

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/0871258490047474>

ID Lattes: 0871258490047474

Última atualização do currículo em 06/08/2019

Possui ensino-medio-segundo-graupela Escola Estadual De Ensino Fundamental e Médio Buriti(2009). Atualmente é Farmacista da Farmácia Amaral. Tem experiência na área de Farmácia. (Texto gerado automaticamente pela aplicação CVLattes)

Identificação

Nome	Gebson Silva Maria
Nome em citações bibliográficas	MARIA, G. S.
Lattes id	http://lattes.cnpq.br/0871258490047474

Endereço

Formação acadêmica/titulação

2015	Graduação em andamento em Farmácia. Faculdade de Educação e Meio Ambiente, FAEMA, Brasil.
2005 - 2009	Ensino Médio (2º grau). Escola Estadual De Ensino Fundamental e Médio Buriti, ESCOLA BURITI, Brasil.

Atuação Profissional

Farmácia Amaral, FARM. AMARAL, Brasil.

Vínculo institucional	
2014 - Atual	Vínculo: Colaborador, Enquadramento Funcional: Farmacista

Áreas de atuação

1.	Grande área: Ciências da Saúde / Área: Farmácia.
----	--

Idiomas

Português	Compreende Bem, Fala Bem, Lê Bem, Escreve Bem.
-----------	--

Produções

Produção bibliográfica