Faculdade Presidente Antônio Carlos de Teófilo Otoni - Dezembro de 2018

AS ATRIBUIÇÕES DO FARMACÊUTICO E O USO INADEQUADO DE ANTIMICROBIANOS

Márcia Rodrigues Brito[1], Renata Bandeira de Souza[2], Patrícia Alves Cardoso[3], Ednardo de Souza Nascimento[4]

Resumo

O objetivo deste trabalho foi destacar as atribuições do farmacêutico e o uso inadequado de antimicrobianos. É importante ressaltar que os antimicrobianos são fármacos utilizados no tratamento de doenças infecciosas, porém o uso inadequado é uma das principais preocupações. Para a realização deste trabalho utilizou-se como método de abordagem a revisão bibliográfica do tipo exploratória. Foi realizado um levantamento de artigos científicos na base de dados eletrônicos SCIELO (Scientific Electronic Library Online), Google Acadêmico e como critério de inclusão foram selecionados artigos em português do período de 1994 a 2017. Por meio da pesquisa realizada, foi possível perceber que o uso inadequado de antimicrobianos tem contribuído para a disseminação de genes de resistência e que esses podem ser disseminados para a microbiota humana, o que é motivo de grande preocupação. Portanto, o profissional farmacêutico deve estar atento e capacitado para orientar e avaliar as prescrições, bem como, prestar orientações aos pacientes, visto que muitas vezes o mesmo não conhece as possíveis interações medicamentosas ou os riscos a que estão expostos.

Palavras-chave: uso inadequado de antibióticos, resistência bacteriana, atribuições do farmacêutico, interações medicamentosas, farmacologia dos antimicrobianos.

Abstract

The objective of this study was to highlight the role of the pharmacist and the inadequate use of antimicrobials. It is important to emphasize that antimicrobials are drugs used to treat infectious diseases, but inadequate use is one of the main concerns. For the accomplishment of this work, the bibliographic review of the exploratory type was used as a methodological approach. A survey of scientific articles was done in the electronic database SCIELO (Scientific Electronic Library Online), Google Scholar and as inclusion criterion articles were selected in Portuguese from the period 1994 to 2017. Through the research, it was possible to understand that the inadequate use of antimicrobials has contributed to the spread of resistance genes and that these can be disseminated to the human microbiota, which is a cause for great concern. Therefore, the pharmacist should be alert and able to guide and evaluate the prescriptions as well as provide guidance to the patients, as often the patient is not aware of the possible drug interactions or the risks they are exposed to.

[1] Graduanda em Farmácia pela ALFA – Faculdade de Almenara - marciafarmacia2017@hotmail.com
[2] Graduanda em Farmácia pela ALFA – Faculdade de Almenara - renatabandeira2010@hotmail.com
[3] Mestre em Microbiologia Agropecuária – UNESP - Docente da ALFA-Faculdade de Almenara patriciacardorib@yahoo.com.br
[4] Mestre em Ciências da Saúde – Unimontes- Docente da ALFA - Faculdade de Almenara – ednardonardim@hotmail.com

Keywords: inadequate use of antibiotics, bacterial resistance, pharmacist assignments, drug interactions, antimicrobial pharmacology.

1. Introdução

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

São classificados como antimicrobianos as substâncias que atuam inibindo o crescimento ou provocando a morte de microrganismos. Estes são denominados como antibióticos quando são provenientes de substâncias naturais como, por exemplo, do metabolismo secundário de fungos ou como quimioterápicos quando obtido de forma sintética Os antimicrobianos são fármacos utilizados no tratamento de doenças infecciosas, porém o uso inadequado é uma das principais preocupações para a sociedade (RODRIGUES; BERTOLDI, 2010).

Para que a terapêutica seja eficiente, alguns fatores devem ser observados quando prescritos antimicrobianos tais como: o conhecimento a respeito do hospedeiro, microbiota habitual humana, mecanismo e espectro de ação, farmacocinética, farmacodinâmica e efeitos colaterais dos antimicrobianos (MOTA *et al.,*2010).

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

O objetivo deste trabalho foi destacar as atribuições do farmacêutico e o uso inadequado de antimicrobianos sendo um profissional de saúde habilitado para avaliar prescrições e orientar o uso racional de medicamentos

2. Metodologia

Para realização deste trabalho utilizou-se como método de abordagem a revisão bibliográfica do tipo exploratória. A realização de toda pesquisa foi

desenvolvida de forma analítica qualitativa, com abordagem descritiva, por compreender e proporcionar uma exploração na área, coletando dados para gerar ideias (GIL *et al.,* 2010).

Na análise e investigação dos dados foram encontrados vários artigos nos quais foram analisados e avaliados e posteriormente, selecionados aqueles que elucidaram a proposta e o foco direcionando a temática da pesquisa. Os dados levantados foram delimitados pelos seguintes descritores: uso indiscriminado de antibióticos, resistência bacteriana, atribuições do farmacêutico, uso clinico de antimicrobianos, farmacologia dos antimicrobianos. Após toda coleta de dados, foi procedido à realização de uma leitura exploratória, seletiva, direcionada à temática em estudo (GIL *et al.,* 2010).

O trabalho foi delimitado no registro da literatura em conformidades com obras eletrônicas disponíveis na base de dados eletrônicas SCIELO (Scientific Electronic Library Online), Google Acadêmico e como critério de inclusão foi selecionado artigos e livros em português no período de 1994 a 2017. Utilizou-se quarenta e três referências, a consulta foi realizada no período de Fevereiro a Novembro de 2017.

3. Desenvolvimento

3.1 A descoberta dos antimicrobianos

Em 1910, Paul Ehrlich desenvolveu o primeiro antibiótico de origem sintética, usado no tratamento da sífilis. Poucos progressos foram conseguidos nos 20 anos seguintes para o desenvolvimento de antibióticos, até a introdução da proflavina, em 1934, agente amplamente utilizado na Segunda Guerra Mundial, principalmente contra infecções de feridas profundas. Entretanto, este composto era muito tóxico para ser usado em infecções bacterianas sistêmicas, o que evidenciava a necessidade de agentes mais eficazes. Em 1935, um marco na quimioterapia antibacteriana ocorreu com a descoberta de Gerhard Domagk de que o corante vermelho prontosil apresentava atividade *in vivo* contra infecções causadas por espécies de *Streptococcus* (NICOLAOU; MONTAGNON, 2008).

O prontosil é um pró-fármaco que originou uma nova classe de antibióticos sintéticos, as sulfas ou sulfonamidas, que constituem a primeira classe de agentes efetivos contra infecções sistêmicas introduzida no início dos anos 1940. Entretanto,

as sulfas apresentam espectro de ação limitada e são pouco usadas, atualmente. Apesar destes avanços, o grande marco no tratamento das infecções bacterianas ocorreu com a descoberta da penicilina, por Alexander Fleming, em 1928. A atividade da penicilina era superior à das sulfas e a demonstração que fungos produziam substâncias capazes de controlar a proliferação bacteriana motivou uma nova frente de pesquisas na busca de antibióticos. A penicilina G ou benzilpenicilina foi descrita em 1929 como agente antibiótico. Porém, somente foi introduzida como agente terapêutico nos anos 1940. Após o processo de industrialização da penicilina, especialmente, em consequência da Segunda Guerra Mundial foi observado um rápido crescimento na descoberta e desenvolvimento de novos antibióticos (FERNANDES, 2006).

Entre os anos 1940-1960 vários antibióticos foram descobertos através de triagens de produtos naturais microbianos. A maioria deles é eficaz para o tratamento de bactéria Gram positivas: β- lactâmicos (cefalosporina), aminoglicosídeos (estreptomicina), tetraciclinas (clortetraciclina), macrolídeos (eritromicina), peptídeos (vancomicina) e outros (cloranfenicol, rifamicina B, clindamicina e polimixina B). Neste período apenas três derivados sintéticos foram introduzidos no mercado: isoniazida, trimetropim e metronidazol. Entre os anos 1960-1980 foram colocados no mercado antibióticos semi-sintéticos eficazes para o tratamento de patógenos Gram positivo e Gram negativo, análogos aos antibióticos naturais já existentes. A maioria deles foi obtida a partir de protótipos naturais microbianos, como derivados β-lactâmicos (análogos de penicilina e cefalosporina, ácido clavulânico, aztreonam), análogos da tetraciclina, derivados aminoglicosídicos (gentamicina, tobramicina, amicacina) (GUIMARAES; MOMESSO; PUPO, 2010).

Apesar de haver uma redução dramática na identificação de novos protótipos antibióticos, ao mesmo tempo ocorreu um aumento na incidência de resistência bacteriana. Protótipos naturais, como imipenem (derivado β-lactâmico) e análogos da eritromicina (derivado macrolídeo) foram introduzidos neste período. É importante ressaltar, neste contexto, que quando a droga causa a morte de bactérias são denominadas bactericidas, já quando promovem a inibição do crescimento microbiano são denominados bacteriostáticos (GUIMARAES; MOMESSO; PUPO, 2010).

Após a segunda metade do século XIX, cientistas como Robert Koch identificaram microrganismos responsáveis por doenças como tuberculose, cólera e

febre tifoide. Nessa época, as pesquisas eram conduzidas na busca de agentes químicos que apresentassem atividade antibiótica. O pesquisador Paul Ehrlich, conhecido como o pai da quimioterapia usou de substâncias químicas contra infecções e foi responsável pelos conceitos primários de que uma substância química poderia interferir na proliferação de microrganismos, em concentrações toleráveis pelo hospedeiro (PATRICK, 1995).

3. 2 A origem da resistência

A origem genética da grande maioria dos microrganismos resistentes a fármacos surge em consequência de alterações genéticas e processos subsequentes de seleção pelos agentes antimicrobianos. A resistência cromossômica ocorre através da mutação espontânea em um *locus* que controla a susceptibilidade a determinado agente antimicrobiano. A presença do antimicrobiano atua como mecanismo seletivo, suprimindo os microrganismos susceptíveis e permitindo o crescimento dos mutantes resistentes aos fármacos. Pode ocorrer também a resistência extracromossômica. As bactérias quase sempre contêm elementos genéticos extracromossômicos denominados plasmídios que transportam genes para resistência a um ou, quase sempre, vários agentes anitmicrobianos Esses elementos genéticos podem ser transferidos através da transdução, transformação, conjugação ou transposição (JAWETZ; MELNICK; ADELBERG, 2014).

Reconhecer a sensibilidade terapêutica antimicrobiana é fundamental na medida em que se assiste ao aparecimento de estirpes microbianas resistentes a alguns antibióticos que, por isso, deixam de ser eficazes no tratamento das infecções. Desta forma, o antibiograma não deverá ser efetuado em espécies bacterianas de padrões de susceptibilidade e resistência conhecidos. Por exemplo, não está indicado fazer esse estudo quando isolado *Streptococcus* β hemolítico já que todas as estirpes são sensíveis à penicilina (CLSI, 2013).

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. Neste método utilizam-se meios de cultura sólidos em placas de Petri. A suspensão bacteriana é inoculada na superfície por espalhamento. Na superfície do meio sólido inoculado, colocam-se discos de papel impregnados com diferentes antibióticos. O tamanho dos halos,

expresso em milímetros, é traduzido em Susceptível, Intermédio, ou Resistente. Vários parâmetros podem influenciar o tamanho do halo, por isso a técnica deve ser padronizada (TRABULSI, 2008).

Recentemente foi criado um método de difusão em gelose, nas condições descritas acima, que permite avaliar a CMI (mg/L) de cada antibiótico contra a estirpe bacteriana em ensaio. Usa-se uma tira de plástico impregnada de uma gradiente de antibiótico, tornando possível determinar a concentração mínima inibitória-CMI pela linha de intercepção do crescimento bacteriano com a respectiva tira. Atualmente, existem alguns sistemas automatizados já utilizados na rotina laboratorial para a execução do teste de sensibilidade aos antimicrobianos (OLPLUSTIL, 2010).

Métodos de diluição utilizam-se meios de cultura líquidos ou sólidos adicionados de concentrações crescentes de um dado antibiótico. A cada um destes meios adiciona-se a mesma quantidade de inóculo (suspensão bacteriana). Após incubação, na temperatura adequada, observa-se se ocorreu crescimento bacteriano. E assim, torna-se possível avaliar a Concentração Mínima Inibitória (CMI, em mg/L) de antibiótico que inibe o crescimento bacteriano. É possível para alguns antibióticos determinar também a Concentração Mínima Bactericida (CMB), isto é, a concentração mínima de antibiótico que leva à morte de 99,9% da população bacteriana (TRABULSI, 2008).

A terapia antimicrobiana nos hospitais é rotineira, muitas vezes não são realizados testes para verificar se a droga é a mais indicada na terapia. Uma pesquisa realizada no Hospital Regional Doutor Abelardo Santos/Belém do Pará, retrata a realidade que o uso indiscriminado implica na resistência bacteriana, na elevação de custos e na diminuição da qualidade de vida do paciente. Na pesquisa foram obtidos 63 prontuários, observando-se 100% da terapia baseada apenas em experiências médicas em relação à terapia específica. As infecções respiratórias, do trato urinário e gastrintestinais figuraram como as mais frequentes, e, a média de internação dos pacientes foi de sete dias. As classes dos β-lactâmicos e das quinolonas foram as mais prescritas, tendo como representantes das classes a ceftriaxona (52 prescrições) e o ciprofloxacino (21), respectivamente. O tempo de antibioticoterapia variou entre um (1) e 17 (dezessete) dias. Constatou-se grande variedade de associações de antimicrobianos, inclusive, entre fármacos de mesma

classe farmacológica. Para 68,3% dos pacientes, o tratamento foi em politerapia (2 a 5 antimicrobianos) (ROSA; REIS; LIMA, 2006).

Os dados evidenciam a importância de se criar mecanismos de controle na prescrição e dispensação de antimicrobianos, através de medidas restritivas no uso de tais medicamentos e medidas educativas para a equipe de saúde. O uso racional de antimicrobianos depende de mudanças das práticas de prescrição médica e envolve distintos atores, dentre eles o Serviço de Controle de Infecção Hospitalar, o Serviço de Farmácia, o Laboratório de Microbiologia e a Direção do hospital que deve subsidiar as decisões tomadas visando à qualidade assistencial (DIEFENTHAELER, 2007).

3. 3 A resistência aos antimicrobianos e o uso indiscriminado

Um dos maiores problemas do século XXI é a resistência a antimicrobianos. Esses microrganismos resistentes são aqueles capazes de se multiplicar quando submetidos a concentrações usuais ou mais altas dos agentes antimicrobianos (MOTA *et al.,* 2010).

A utilização generalizada de antimicrobianos na medicina humana, veterinária, nutrição de animais, agricultura e também à capacidade das bactérias serem altamente resistentes resultam em pressão seletiva que tem impactado no aumento da prevalência de bactérias patogênicas resistentes (CAPRIOLI; BUSANI; MARTEL, 2000)

A pesquisa realizada por Cardoso (2009) mostrou uma grande resistência a antimicrobianos disseminada entre cepas de *Escherichia coli* recuperadas de queijo muçarela. Dessa maneira, o queijo muçarela pode ser considerado um veículo para a transmissão de cepas de *E. coli* com fenótipo de resistência a múltiplas drogas para a microbiota humana, o que é motivo de grande preocupação.

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

Antes que um antibiótico possa agir, ele deve interagir primeiro com alguma parte do microrganismo patogênico em um hospedeiro. A interação pode ser iniciada por um processo de transporte ativo específico da célula, que serve para aumentar a concentração intracelular “livre” do antibiótico, além daquela que seria atingida por

difusão passiva. A concentração intracelular do antibiótico é determinada pelo equilíbrio entre influxo e efluxo, não havendo necessidade de ligação específica da droga a nenhum componente intracelular (JAWETZ; MELNICK; ADELBERG, 2014).

A explicação de como o antibiótico atua envolve um ou mais fenômenos biofísicos ou bioquímicos muito específicos, que ocorrem na bactéria. Para o sucesso da quimioterapia é preciso que o processo metabólico a ser atacado no microrganismo seja o mais diferente possível do hospedeiro, e que a lesão real que faz ou pode ser feita ao paciente pelo antimicrobiano deve ser pensada em função do grau de risco para sua vida. O mecanismo de ação da maioria dos antimicrobianos não está totalmente elucidado, no entanto, esses mecanismos podem ocorrer através da síntese da parede celular, inibição da função da membrana celular, inibição da síntese de proteínas (inibição da tradução e transcrição do material genético) ou inibição da síntese de ácidos nucléicos (JAWETZ MELNICK; ADELBERG, 2014)

Há descrito três mecanismos de Transferência horizontal de genes-THG: após a transformação, a bactéria capta, incorpora e expressa um DNA que estava livre no ambiente; a transdução que envolve a transferência do DNA de bacteriófagos para bactérias e a conjugação que envolve a célula doadora portadora de plasmídio e a célula receptora livre de plasmídio (WALSH, 2003).

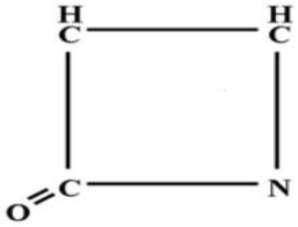
Estudos experimentais já demonstraram que os grandes responsáveis pelo aumento do número de microrganismos resistentes a antimicrobianos são: o uso inadequado, tanto profilático quanto empírico, bem como a indicação para febre de origem obscura sem diagnóstico definido, o uso excessivo e/ou indiscriminado e a pressão seletiva exercida sobre os microrganismos que advém principalmente da utilização generalizada de antimicrobianos na medicina humana e veterinária (CARNEIRO *et al.,* 2011).

Portanto, é necessário que previamente a prescrição do antibiótico seja realizado o exame de antibiograma para que desta forma se racionalize a utilização desses medicamentos (MAIER *et al.,* 2007).

3.4 Os grupos de antimicrobianos

Os betalactâmicos são compostos que contém um núcleo básico comum, o anel betalactâmico.

Figura 1 - Representação do anel beta-lactâmico.

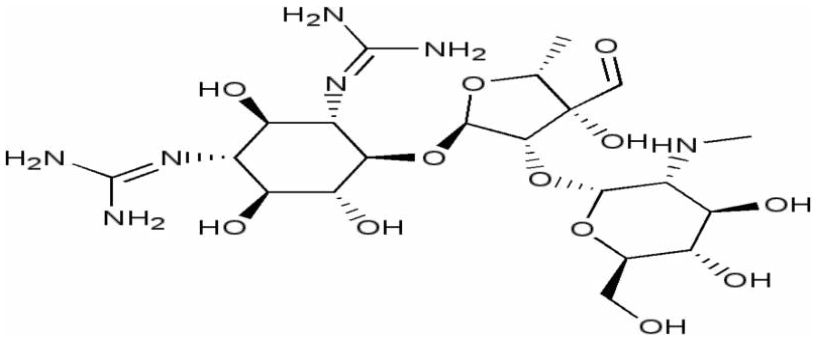


Adaptado de SUAREZ; GUDIOL, 2009

Todos os betalactâmicos atuam inibindo a síntese da parede celular bacteriana e, portanto, são ativos contra bactérias em crescimento. Esta inibição constitui apenas uma das atividades desses agentes sendo a mais compreendida. São considerados betalactâmicos os seguintes antibióticos: penicilina (Ampicilina), cefalosporinas de primeira geração (cefalotina), segunda geração (cefuroxina e cefoxitina), terceira geração (cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima), quarta geração (cefepina), monobactâmico (aztreonam) e carbapenem (Imipenem). Os mecanismos de resistência bacteriana que enquadram este grupo pode ocorrer por mutações cromossomais da Proteinas ligadoras de penicilinas-PBPs, mutação dos canais de porina, ocorrendo uma diminuição da permeabilidade da parede celular bacteriana ou através da produção de enzimas inativadoras do anel betalactâmico (PELCZAR JUNIOR *et al.,* 1997, JAWETZ; MELNICK; ADELBERG, 2014).

Os aminoglicosídeos quimicamente consistem em um amino-açúcar e em uma estrutura em forma de anel denominada aminocitol.

Figura 2. Representação do anel aminocitol da Estreptomicina que forma a base da estrutura química dos amninoglicosídeos



Adaptado de TAVARES, 2009

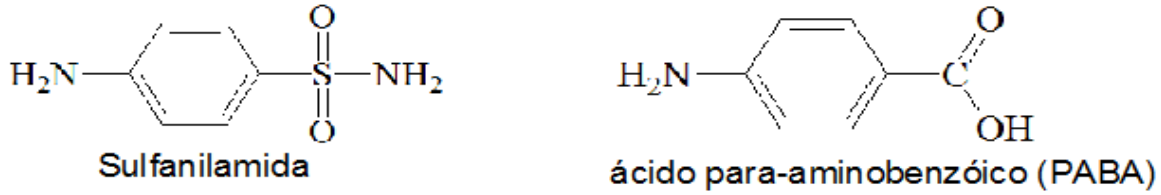
O mecanismo de ação dessas drogas consiste em induzir a síntese anormal de proteínas. São exemplos de aminoglicosídeos: amicacina, gentamicina, tobramicina e estreptomicina. As tetraciclinas são antibióticos de amplo espectro,

que possuem um sistema de anel complexo. As tetraciclinas agem inibindo a síntese protéica em nível ribossômico podendo atuar tanto nos ribossomos bacterianos como de mamíferos, porém possuem ação mais intensa na subunidade 30S dos sistemas bacterianos (JAWETZ; MELNICK; ADELBERG, 2014).

As quinolonas atuam inibindo uma enzima chamada DNA girase, que é a responsável pelo super espirilamento do DNA bacteriano, para que o mesmo possa ser acomodado dentro da célula bacteriana em divisão. Desta forma, a falta dessa enzima faz com que o DNA fique alongado causando o rompimento da bactéria. Por este motivo podem ser consideradas drogas bactericidas. As Mutações na formação da enzima DNA girase ou diminuição na permeabilidade da parede celular são as principais formas de aquisição de resistência bacteriana às quinolonas (LOMAR *et al.,* 1998).

As sulfonamidas possuem uma mesma forma de estrutura central, que é importante, pois se assemelha à estrutura de um composto bioquímico natural denominado ácido paraminobenzóico (PABA)

Figura: 3. A sulfanilamida na primeira imagem e na segunda imagem apresenta a estrutura química do ácido paraminobenzóico



Adaptado de SOLOMONS; FRYHLE, 2012.

Muitas bactérias requerem o PABA como um precursor do ácido tetraidrofólico, que é capaz de sintetizar aminoácidos e timina, um componente essencial ao DNA. Por apresentarem uma ação estrutural semelhante ao ácido, as enzimas bacterianas são muitas vezes “enganadas”. Isto resulta em uma inibição competitiva da atividade da enzima. Assim as sulfonamidas podem ser consideradas compostos bacteriostáticos (PELCZAR; CHAN; KRIEG,1997).

3.5 Interações dos medicamentos com os antimicrobianos

O número de medicamentos disponibilizados no mercado é grande e a utilização de vários fármacos tem sido uma estratégia utilizada no tratamento de alguns pacientes, o que elevam as chances de ocorrência de interações (TIRKKONEN; LAINE, 2004).

Uma Interação medicamentosa diz respeito à possibilidade de um fármaco alterar a intensidade dos efeitos farmacológicos de outro fármaco administrado concomitantemente (interações do tipo medicamento-medicamento). Alguns autores admitem ainda como sendo um evento clínico em que os efeitos de um fármaco são alterados pela presença de alimento, bebida, planta medicinal ou algum agente químico ambiental **(**GOODMAN; GILMAN, 2006).

As interações farmacodinâmicas podem ocorrer através de sinergismo ou antagonismo. Quando se administram simultaneamente fármacos com efeito farmacológicos semelhantes, observam-se habitualmente uma resposta aditiva ou sinérgica. Os dois fármacos podem ou não atuar sobre o mesmo receptor para produzir esses efeitos. Por outro lado, os fármacos com efeitos farmacológicos opostos podem reduzir a resposta a um ou ambos os fármacos. As interações medicamentosas farmacodinâmicas são relativamente comuns a prática clínica, porém os efeitos adversos podem ser habitualmente minimizados se houver um conhecimento da farmacologia dos fármacos envolvidos, contudo, é possível antecipar as interações e tomar as contramedidas apropriadas (GUASTALDI, 2006; KATZUNG, 2006).

Os medicamentos que possuem baixo índice terapêutico e efeitos farmacológicos potentes (isto é, fármacos em que pequenas variações da concentração plasmática resultam em alterações significativas dos efeitos terapêuticos) apresentam alta probabilidade de participar de interações clinicamente graves. Exemplos destes medicamentos incluem, entre outros, os antibióticos aminoglicosídicos, anticoagulantes como varfarina e heparina, ciclosporina, digoxina, fenitoína, lítio, agentes hipoglicemiantes, carbamazepina, ácido valpróico e teofilina. Os pacientes que fazem uso de medicamentos com baixo índice terapêutico devem ser constantemente monitorados devido à possibilidade de apresentarem interações medicamentosas clinicamente perigosas (KAWANO *et al*., 2006).

O início de uma determinada interação medicamentosa pode ser rápido ou retardado. Denomina-se o início rápido aquele efeito que será evidenciado em 24 horas após administração dos medicamentos. São necessárias ações imediatas

para evitar os seus efeitos nocivos. O início lento será evidenciado dias ou semanas após a administração dos medicamentos. O tempo de início dos efeitos clínicos de uma interação pode ajudar os profissionais a determinar a urgência do atendimento e introduzir, quando necessário, medidas preventivas para as consequências (OGA; BASILE; CARVALHO, 2002).

É necessário observar que quando dois fármacos interagem, a resposta farmacológica final poderá resultar em aumento de efeitos de um dos fármacos; aparecimento de efeitos novos diferentes dos observados com quaisquer dos fármacos utilizados isoladamente; inibição dos efeitos de um fármaco por outro. Há o risco de não ocorrer nenhuma modificação no efeito final, apesar da cinética e do metabolismo de um ou ambos os fármacos terem sido substancialmente alterados (KAWANO *et al*., 2006).

3.6 Fatores que alteram a eficácia dos antimicrobianos

Segundo Mota *et al.,* (2010) a velocidade com que os medicamentos entram no organismo e dele saem variam amplamente entre diferentes pessoas. Muitos fatores podem afetar a absorção, a distribuição, o metabolismo, a excreção e o efeito final de determinada droga. As diferenças genéticas, a ingestão simultânea de dois ou mais medicamentos que interagem entre si influenciam nos efeitos das drogas. Deve ser observado também que um antimicrobiano mal armazenado poderá perder parcial ou mesmo totalmente a sua integridade física ou química. Dessa forma, as concentrações terapêuticas poderão propiciar a seleção de bactérias resistentes. No processo de distribuição a principal consequência de falhas é a restrição do acesso aos antimicrobianos pelo paciente, levando ao tratamento parcial, ausente ou inadequado, e persistindo o quadro clinico infeccioso.

Diferenças genéticas entre indivíduos afetam a cinética das drogas, ou seja, a velocidade com que as drogas se movimentam dentro do corpo. Em razão de sua constituição genética, algumas pessoas metabolizam medicamentos lentamente, promovendo um acúmulo do medicamento no organismo, o que causa toxicidade. Outros indivíduos possuem uma constituição genética que faz com que metabolizem rapidamente as drogas. Determinado medicamento pode ser metabolizado com tanta rapidez que seus níveis no sangue nunca se tornam suficientemente altos para que seja eficaz (MAIER *et al.,* 2007).

Outro fator que também afeta o metabolismo das drogas é a escassez de conhecimento dos prescritores sobre as doenças infecciosas, durante a prescrição de um antibiótico. Isso pode levar à utilização de antibióticos sem necessidade, tratamento com fármacos de última geração, em tempo prolongado, farmacoterapia empírica e uso exagerado de associações de antimicrobianos. A dispensação é a etapa mais visível para o paciente, sendo estabelecidas condições para o acompanhamento da evolução da terapêutica adotada. Na validação da prescrição médica ocorre a minimização de possíveis erros de dose ou de indicação terapêutica para o antibiótico prescrito (MAIER *et al.,* 2007).

Na dispensação de medicamentos sujeitos a receita médica, incluindo os antibióticos, é fundamental uma informação adequada sobre o medicamento prescrito, seja quanto às suas indicações e objetivos a atingir, ou quanto à forma correta da sua utilização principalmente através do respeito pelas dosagens e intervalos entre as tomadas, reforçando a necessidade de adesão à terapêutica como um dos fatores decisivos para a obtenção de resultados positivos (MOTA, *et al.,* 2010).

Devem ser informados aos pacientes aspectos sobre a estabilidade dos antibióticos, especialmente sobre preparações extemporâneas reconstituídas como colírios, gotas nasais e otológicas e frascos de soluções e suspensões orais que já se encontrem abertos. A utilização depois de abertas e subutilizadas, no domicílio do paciente, que acredita poder utilizá-las futuramente, é frequente, visto isso, a informação do armazenamento adequado em locais e em temperatura ideal, minimiza a reformulação na constituição dessas substâncias (GURGEL, 2008).

3.7 O uso racional de antimicrobianos e a atuação farmacêutica

Mediante a situação exposta, faz-se necessário o uso racional de medicamentos, que é definido como os processos que abrangem a prescrição adequada, assim como, a dispensação em condições apropriadas e o consumo nas doses indicadas, nos intervalos definidos e no período de tempo indicado para que o medicamento atue de forma adequada (DELLIT *et al.,* 2007)

O uso não racional dos antibióticos é estimulado pela produção e comercialização dos mesmos em embalagens com número de doses em desacordo com o necessário para o tratamento padrão, ocorrendo o descumprimento da

prescrição médica. Na seleção de antibióticos, a escassez de protocolos específicos de tratamento, contribui para a elaboração de escolhas errôneas que tornam dispendiosa a terapia (SANTOS *et al.,* 2010).

A prescrição de antimicrobianos necessita de atenção, pois podem ocorrer erros na administração, esta situação pode interferir na segurança do paciente e no desenvolvimento de resistência microbiana. De acordo com um estudo multicêntrico que visou identificar erros de administração de antimicrobianos, realizado em unidades de clínica médica de cinco hospitais no Brasil, constatou-se 1500 erros, sendo 277 (18,5%) com antimicrobianos. Os tipos de erros foram: de horário 87,7%; de dose 6,9%; de medicamento não autorizado 3,2%, de via de administração 1,5% e de paciente 0,7%. Foram identificados 36 antimicrobianos e as classes mais frequentes foram: fluorquinolonas 13,9%, combinações de penicilinas 13,9%, macrolídeos 8,3% e cefalosporina de terceira geração 5,6%. Os fármacos de intervalo terapêutico estreito corresponderam a 16,7% dos antimicrobianos (BATES, 2007).

Desta forma, é importante ressaltar que a atuação farmacêutica é caracterizada como o conjunto de ações executadas nos serviços de saúde para assegurar que a assistência terapêutica integral seja prestada à população na proteção, prevenção e recuperação da saúde, nos seus fatores individuais e coletivos. Dentro da atenção farmacêutica, a contribuição para o uso racional de medicamentos, está inserida na medida em que desenvolve um acompanhamento sistemático da terapia medicamentosa utilizada pelo indivíduo, buscando avaliar e garantir a necessidade, a segurança e a efetividade no processo de utilização de medicamentos. E assim, satisfazer as necessidades sociais, ajudando os indivíduos a obter melhores resultados durante a farmacoterapia (PERIAGO, 2011).

De acordo com o estudo realizado de forma descritiva, com abordagem quantitativa, no município de Nova Olinda-Ceará, no período de Julho a Dezembro de 2005, com foco essencial e desejo de conhecer a realidade de analisar as prescrições de antibióticos na Farmácia Comunitária do referido município, foram avaliados apenas os receituários que constavam a prescrição de antibióticos. Buscou-se destacar os antibióticos mais utilizados, a forma farmacêutica mais dispensada, o sexo dos usuários, a legibilidade das prescrições e o tempo de uso dos antibióticos (LEOPARDI, 2001).

Entre os antimicrobianos, a amoxicilina, uma penicilina de 2ª geração foi o antibiótico mais prescrito. Com relação às formas farmacêuticas mais dispensadas, as suspensões e cápsulas foram as mais prescritas, pelo fato de serem as formas de melhor administração e comodidade ao paciente. Das prescrições analisadas, 30,5% não tinham especificação quanto ao tempo de tratamento. Os pacientes do sexo feminino representaram 58% dentre os que fizeram uso dos antimicrobianos. E finalmente, em se tratando de legibilidade, mais de 30% das prescrições estavam escritas com dificuldade de compreensão (LEOPARDI, 2001).

A resistência bacteriana é cada vez mais comum e suas implicações são graves. Com o surgimento das bactérias multirresistentes é cada vez maior o índice de internações hospitalares, com isso onera-se os cofres públicos e a vida de muitas pessoas é ceifada precocemente decorrente desse mau uso (LEXCHIN, 1997).

Assim, em relação ao controle de antimicrobianos, é necessária atenção rigorosa à prescrição, um desafio ainda não superado, em relação ao controle e prevenção de resistência antimicrobiana. Os estabelecimentos de saúde devem possuir profissionais capacitados, pois se faz necessário para melhoria na assistência à saúde. É essencial que as instituições valorizem o controle e que ajam para conscientizar os seus profissionais de saúde sobre a importância do controle das infecções (DELAGE *et al.,*2011).

É necessária uma atuação conjunta do farmacêutico clínico e do médico para a orientação ao paciente e para o controle das prescrições de antimicrobianos, pois essa atuação oportuniza melhorias nos padrões de prescrição e redução da resistência. A participação do farmacêutico clínico nas ações de vigilância epidemiológica, visando o uso racional de antimicrobianos é relevante e reconhecida internacionalmente. Entretanto, o profissional deve estar atualizado quanto às adequações às prescrições e dispensações com base nas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas (FERRAREZE *ET al;* 2007).

Pesquisas realizadas no Estado de São Paulo, com o objetivo de avaliar o conhecimento dos farmacêuticos, a respeito da resistência bacteriana aos antibióticos, evidenciaram um perfil predominante do gênero feminino, com formação generalista, maioria de recém-formados, trabalhando em farmácias e drogarias. Sobre a resistência bacteriana, 87,1% concordaram ser problema mundial; 87,1% concordaram com a venda deve ser feita através da retenção de receita para antibióticos (BOSCARIOL, 2013).

Como fontes de informações mais utilizadas foram citadas: bulas, bulários, sites da internet. Os farmacêuticos que utilizaram essas fontes de informação obtiveram menores índices de acertos. Recém-formados obtiveram menor índice de acerto em relação a formados com mais de cinco anos de atividade profissional. Farmacêuticos em drogarias e na farmácia hospitalar obtiveram os maiores índices de acerto em relação aos demais locais de trabalho. A análise final da pesquisa demonstrou a necessidade de maior atualização, pelos farmacêuticos, em relação aos temas que envolvem a dispensação de antibióticos e o combate à resistência bacteriana (BOSCARIOL, 2013).

Desta forma é importante salientar que o farmacêutico necessita estar devidamente capacitado e aprimorando os conhecimentos para avaliar as prescrições, informando ao paciente a importância de realizar exames laboratoriais para que possa ser feita a identificação do agente infeccioso para a correta escolha do fármaco. É necessário também oferecer ao paciente informações sobre a utilização correta dos medicamentos, estimular a terapia sequencial, elaborar relatórios sobre o consumo e dispensações, realizar treinamentos sistemáticos na prevenção da propagação do patógeno e sua correta eliminação do ambiente, esclarecer para a população os riscos e benefícios da medicação (BRASIL, 1998).

4. Considerações finais

Por meio da pesquisa realizada foi possível constatar que os antimicrobianos representam um dos grupos de medicamentos mais prescritos. E o uso inadequado desses remédios tem contribuído para a disseminação de genes de resistência e esses podem ser disseminados para a microbiota humana, sendo um grave problema de saúde pública.

O profissional farmacêutico é o responsável por prestar informações quanto ao regime posológico, às interações dos medicamentos com outros medicamentos e alimentos, além de prestar aconselhamento aos pacientes e fornecer parecer aos médicos.

Portanto, é importante que o profissional exerça suas atividades, buscando sempre o diálogo com os demais profissionais, objetivando minimizar a resistência dos microrganismos aos antimicrobianos e também, atuando em outras situações de interesse social.

Referências

BATES, D. W. Preventing medication errors: a summary. **Am. J. Health Syst. Pharm**., v.64, p.S3-S9, 2007. Acesso em: 05 de Fevereiro de 2017.

BOECKEL, T.P. *et al.,* **Global antibiotic consumption** 2014: ananalysis of national pharmaceutical sales data. (2014). The Lancet Infectious Diseases, 14(8):742 – 750. Disponívelem<http://www.saomarcos.com.br/ojs/index.php/rasm/article/viewFile/72/79 acesso em 10 de Fevereiro de 2017.

BOGAARD, A.E., STOBBEING, E. E. Epidemiology of resistance to antibiotics. Link between animal sand humans**. International Journal of Antimicrobial Agents,** v. 14, p.327-325, 2000.

BOSCARIOL. Resistência bacteriana: avaliação do conhecimento em profissionais farmacêuticos no estado de São Paulo Universidade de Sorocaba (Uniso) Disponível em<http://farmacia.uniso.br/producaodiscente/dissertacoes/2013/Rodrigo_Boscariol.pdf acesso em 20 de Janeiro de 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2616, 12 de maio de 1998. **Diário Oficial da União** portaria nº 2616 dispõe sobre a obrigatoriedade da manutenção pelos hospitais do país, de Programa de Controle de Infecções Hospitalares. 15 de maio de1998.Disponívelem:http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt2616_12_05_1998.html. Acesso em: 05 de Abril de 2017.

CAPRIOLI, A., BUSANI, L., MARTEL, J. L. Monitoring of antibiotic resistance in bactéria of animal origin: epidemiogical and microbiológical methodologies**. International Journal of Antimicrobial Agents.,** v.14, p. 295- 301, 2000.

CARDOSO, P. A. Ocorrência de cepas de *Escherichia coli* que apresentam o gene de *Shiga toxina* em queijo mussarela produzido artesanalmente / Patrícia Alves Cardoso. **Universidade Estadual Paulista "Júlio De Mesquita Filho" Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias Campus de Jaboticabal**, 2009.

CARNEIRO M, *et al*. O uso de antimicrobianos em um hospital de ensino: uma breve avaliação. **Revista Associação Médica Brasileira,** v.57, n.4, p.421-424, 2011.

CLSI **publication M100-S23** Suggested Grouping of US-FDA. Approved Antimicrobial Agents That Should Be Considered for Routine Testingand Reportingon Non fastidious Organisms by Clinical Laboratories, 2013.

DELAGE, *et. al.,* Prevenção e controle das infecções hospitalares: um desafio em instituições de saúde de Juiz de Fora. **Revista Baiana de Saúde Pública.** Salvador, v. 35, n. 4, p. 984-1000, 2011. Disponível em: <http://inseer.ibict.br/rbsp/index.php/rbsp/article/viewFile/267/pdf_80>. Acesso em: 04 de Março de 2017.

DELLIT T.H. *et al.,* Infectious Diseases Society of America and the Society for Health care Epidemiology of America guidelines for developing institutional program to

enhance antimicrobial steward ship**. Clinical infectious diseases,** v.44, n.2, p. 159-177, 2007.

DIEFENTHAELER, H. Avaliação da prescrição de antimicrobianos de uso restrito em um hospital universitário de Passo Fundo. 2007. 89p. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas) – **Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS, Porto Alegre.**

FERNANDES P. Antibacterial Discovery and development – the failure of success. **Nat Biotechnol.** 2006; 24:1497-503 Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422010000300035 acesso em: 10 de Março de 2017.

FERRAREZE, *et al.*, *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente em unidade de cuidados intensivos: desafios que procedem**. Acta Paulista de Enfermagem**. São Paulo, v. 20, n. 1, p. 7-11, 2007.
Disponível em http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103 2100200700010000. Acesso em: 03 de Maio de 2017.

GIL, *et al*., **Como elaborar projetos de pesquisa**. 3.ed. São Paulo: Atlas, 2010. Aplicações. 2. ed. São Paulo: Makron Books do Brasil, v. 2, p.111-125. Disponível em<http://www.fcav.unesp.br/download/pgtrabs/micro/m/3635.pdf. Acesso em 21 de Agosto de 2017.

GOODMAN &GILMAN. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 11 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2006, p. 983 e 1006-1009.

GUASTALDI, R. B. F. Interações medicamentosas potenciais: um estudo dos antimicrobianos utilizados em pacientes submetidos ao transplante de medula óssea. Dissertação (Mestrado) – **Programa de Pós-Graduação em Enfermagem na Saúde do Adulto**, Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo, 2006. Disponível em: Disponível em: http://scholar.google.com.br/scholar?cluster=6421050103263156259&hl=ptBR&as_sdt=05>. Acesso em: 13 Setembro de 2017.

GUIMARÃES, D. O.; MOMESSO, L. S.; PUPO, M. T. Antibióticos: Importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. Quim. Nova, Vol. 33, No. 3, p, 667-679. 2010.

GURGEL T, C. W. A Assistência Farmacêutica e o Aumento da Resistência Bacteriana aos Antimicrobianos. **Latin American Journal of Pharmacy. Brasil**, 2008;27(1):118-23.Disponível em<http://www.ufcg.edu.br/revistasaudeeciencia/index.php/RSCUFCG/article/viewFile/393/274 Acesso em 18 de Março de 2017.

JAWETZ, MELNICK E ADELBERG, **Microbiologia médica**, 26 ed., p.149 a 175, 2014. Acesso em 18 de Março de 2017.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia Básica e Clinica**. 9 ed, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

KAWANO, *et al*; Os Acidentes com os medicamentos: Como minimizá-los **Rev. Bras. Cienc. Farm.,** São Paulo, v. 42, n. 4, 2006. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rbcf/v42n4/a03v42n4.pdf Acesso em: 20 abril 2017.

LEOPARDI, M. T. Alguns aspectos da investigação quantitativa. In: LEOPARDI, M. T. (org) BECK C. L. C.; NIESJSCHE, E. A.; GONIZALES, R. M. B. **Metodologia da Pesquisa na Saúde**. Santa Maria: Pallotti, 2001.

LEXCHIN, J. Uma fraude planejada: a publicidade farmacêutica no terceiro mundo In Bonfim JRA &Mercucci VL 1997. **A construção da política de medicamentos**. Hucitec e Sobravime, São Paulo, p.269-289.

LOMAR, A.V.; DIAMENT, D. **Guia de terapia anti-infecciosa**, v. 1, p.11-44, 1998. Disponível em< http://www.fcav.unesp.br/download/pgtrabs/micro/m/3635.pdf Acesso em 18 de Junho de 2017.

MAIER, *et al*; Avaliação da utilização de antibióticos por profissionais de saúde e pela população na cidade de Toledo, Paraná, Brasil. **Arquivos de Ciências da Saúde da Unipar**, 11(1): 19-26, 2007.

MOTA LM. *et al.,* **Uso racional de antimicrobianos.** Medicina (Ribeirão Preto), 2010; 43, n.2, p. 164-172. Disponível em<http://www.ufcg.edu.br/revistasaudeeciencia/index.php/RSCUFCG/article/viewFile/393/274 Acesso em 18 de Julho de 2017.

NICOLAOU, K. C.; MONTAGNON, T.; **Molecules that Changed the World, Wiley-VCH:** Weinheim, 2008, cap. 13. Disponível em<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422010000300035 acesso em: 10 de Agosto de 2017.

OGA, S.; BASILE, A. C.; CARVALHO, M. F. **Guia Zanini-Oga de interações medicamentosas**. São Paulo: Atheneu, 2002.

OLPLUSTIL, C. P. et al. **Procedimentos Básicos em Microbiologia Clínica**. 3.ed. Elsevier: São Paulo, 2010.

PATRICK, G. L.; An Introduction to Medicinal Chemistry, Oxford University Press: New York, 2005, cap.16 Patrick, G. L.; **An Introduction to Medicinal Chemistry, Oxford University** Press: New York, 1995, Disponível em<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422010000300035 acesso em: 10 de Agosto de 2017.

PELCZAR, M.J.; CHAN, E.C.S.; KRIEG, N.R. **Microbiologia, conceitos e aplicações.** 2. ed. São Paulo: Makron Books do Brasil, v. 2, p.111-125, 1997.

PERIAGO, M. Antimicrobial resistance: a risk factor for infectious diseases. **Revista Panamericana de Salud Publica** 2011; 30(6):509-10. Disponível em<http://www.ufcg.edu.br/revistasaudeeciencia/index.php/RSCUFCG/article/viewFile/393/274 acesso em 14 de Agosto de 2017.

RODRIGUES, F. A.; BERTOLDI, A. D. Perfil da utilização de antimicrobianos em um hospital privado. **Rev. Ciência & Saúde Coletiva**, 15(Supl. 1): 1239- 47, 2010.

ROSA, M. B.; REIS, A. M. M.; LIMA, C. R. A farmácia e o controle das infecções hospitalares. In: GOMES, M. J. V. M.; REIS, A. M. M. Ciências Farmacêuticas – **Uma abordagem em farmácia hospitalar**. Editora Atheneu, 2006. Cap. 23, p. 408-422.

SANTOS R.P, *et al.*, Política de Antimicrobianos o Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Comissão de Controle de Infecção Hospitalar. **Rev HCPA**. 2010; 30(1); 13-21. Disponível em<http://www.ufcg.edu.br/revistasaudeeciencia/index.php/RSCUFCG/article/viewFile/393/274 acesso em 14 de Agosto de 2017.

SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. B. – Química Orgânica, (2012) 10ª Ed. LTC.

SUAREZ, C. E GUDIOL, F. (2009). Beta-lactam antibiotics Enfermedades Infecciosas Y Microbiologia Clinica, 27, pp. 116-129.

TAVARES W. Antibióticos e quimioterápicos para o clínico. 2ª edição. São Paulo: Editora Atheneu, 2009.

TIRKKONEN, T.; LAINE, K. Drug interactions with the potential to prevent prodrug activation as a common source of irrational prescribing in hospital inpatients .**Clinical Pharmacology Therapeutics** 76, 639-647; 2004. Disponível em:<http://www.nature.com/clpt/journal/v76/n6/pdf/clpt2004540a.pdf>. Acesso em: 13 Maio 2017.

TRABULSI, LUIZ RACHID; ALTERTHUM, FLÁVIO. Microbiologia. 5. ed. São Paulo, p. 93-99, 2008.

WALSH, **Antibióticos: Ações, Origens, Resistência**, ASM Press: Washington, 2003. Disponível em<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422010000300035. Acesso em: 10 de Agosto de 2017.

YOUNG, H. K **Os usos não clínicos de antibióticos fazem a diferença? Infecção Controle de Epidemiologia Hospitalar**, v. 15, p. 484-7, 1994. Disponível em <http://www.fcav.unesp.br/download/pgtrabs/micro/m/3635.pdf Acesso em: 10 de Agosto de 2017.

ZARRILLI *et al*; Molecular epidemiology of high-level aminoglycoside-resistant enterococci isolated from patients in a university hospital in southern Italy. **Journal of Antimicrobial of Chemotherapy,** v. 56, p.827-835, 2005. Disponível em<https://www.inesul.edu.br/revista/arquivos/arq-idvol_47_1482879121.pdf acesso em 10 de Outubro de 2017.