

CENTRO UNIVERSITÁRIO ATENAS

ISABELA DE ALMEIDA E LIMA

RESISTÊNCIA BACTERIANA: Relação com o uso
inapropriado.

Paracatu

2022

ISABELA DE ALMEIDA E LIMA

**RESISTÊNCIA BACTERIANA: Relação com o uso
inapropriado.**

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia do UniAtenas, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Área de concentração: Farmácia Clínica.

Orientador: Prof. Msc. Márden Estevão Mattos Júnior

Paracatu

2022

L732r Lima, Isabela de Almeida e.

Resistência bacteriana: relação com o uso inapropriado.
/ Isabela de Almeida e Lima. – Paracatu: [s.n.], 2022.

34 f.: il.

Orientador: Prof. Msc. Marden Estevão Matos Júnior.

Trabalho de conclusão de curso (graduação) UniAtenas.

1. Antimicrobianos. 2. Tratamento. 3. Dispensação. 4. Análises clínicas. 5. Farmacêutico hospitalar. 6. Resistência bacteriana. I. Lima, Isabela de Almeida e. II. UniAtenas. III. Título.

CDU: 615.1

ISABELA DE ALMEIDA E LIMA

RESISTÊNCIA BACTERIANA: Relação com o uso inapropriado.

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia do UniAtenas, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Área de concentração: Farmácia Clínica.

Orientador: Prof. Márden Estêvão Mattos Júnior

Banca examinadora:

Paracatu – MG, 30 de junho de 2022.

Prof. Msc. Márden Estêvão Mattos Júnior

UniAtenas

Prof. Dr. Cristhyano Pimenta Marques

UniAtenas

Prof. Msc. Renato Philipe de Sousa

UniAtenas

Dedico este trabalho a minha família. Ao Me. Márden Mattos e ao Dr. Guilherme Símaro.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me dado capacidade e discernimento para concluir este presente trabalho e este curso de graduação.

Aos meus pais que me incentivaram a conquistar meus objetivos, me apoiaram na minha escolha e não me desampararam nesta jornada.

Agradeço aos professores MSc. Márden Estêvão Mattos Júnior e Dr. Guilherme Venâncio Símaro que me orientaram para realização deste trabalho.

RESUMO

A resistência bacteriana é um problema de saúde mundial que vem se tornando uma das principais preocupações da OMS pelo atual cenário que se encontra. Este trabalho desenvolvido através de livros e artigos científicos tem o objetivo de demonstrar o desenvolvimento da resistência bacteriana e possíveis soluções para essa problemática. Meios para isso, foram apresentar os mecanismos de resistência bacteriana aos antimicrobianos, que são consequências de ações inadequadas por parte dos profissionais de saúde em conjunto com a população que faz o uso incorreto sem prescrições, abandono da terapia, posologia incorreta, etc. Com a resistência se tornando cada vez mais difícil de se abordar, aumentando gastos, tempo de internação e número de mortalidades, necessitando-se de investimentos foram apresentadas as novas terapias e alternativas adotadas em resistências bacterianas existentes, para que tenha redução das complicações causadas por bactérias resistentes aos antibióticos. O farmacêutico tem papel fundamental pois tem diversas áreas de atuação como: dispensação, ambiente hospitalar e análises clínicas, onde o mesmo poderá contribuir fazendo controle de cepas resistentes ou sensíveis, auxiliando um diagnóstico correto e na escolha de um tratamento adequado, controle da dispensação dos antimicrobianos, orientação sobre o uso correto e promoção do uso racional dos antibióticos.

Palavras-chave: Antimicrobianos; tratamento; dispensação; análises clínicas; farmacêutico hospitalar; resistência bacteriana.

ABSTRACT

Bacterial resistance is a global health problem that has become one of the main concerns of the World Health Organization due to the current scenario. This work developed through books and scientific articles aims to demonstrate the development of bacterial resistance and possible solutions to this problem. Means for that were to present the mechanisms of bacterial resistance to the antimicrobials, which are consequences of inappropriate actions on the part of health professionals together with the population that makes incorrect use without prescription or incorrect use of therapy, incorrect dosage, etc. Reduction has become increasingly difficult to address, increasing costs, reduction time and number of mortalities, requiring investments as new therapies and adopted in existing bacterial resistance, to reduce complications caused by bacteria resistant to antibiotics. The pharmacist has a fundamental role because he has several areas of activity such as: hospital environment and clinical analysis, where he can contribute to the control of resistant or sensitive strains, helping a correct treatment and in the choice of an adequate treatment, control of the dispensing of antimicrobials, guidance on the correct use and promotion of the rational use of antibiotics.

Keywords: *Antimicrobials; treatment; dispensing; clinical analysis; hospital pharmacist; Bacterial resistance.*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Modo de ação dos antibióticos	17
Figura 2- Mecanismos de resistência	20

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Indicações clínicas dos antibióticos

16

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATM - Antimicrobianos

CCIH - Comissão de Controle de Infecção Hospitalar

DNA - Ácido Desoxirribonucleico

IH - Infecção Hospitalar

PNAF - Política Nacional de Assistência Farmacêutica

WHO - World Health Organization

TMP - trimetoprima

DHFR - dihidrofolato redutase

MRSA - *Staphylococcus Aureus* Resistentes à Meticilina

IRAS - Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde

RDC - Resolução da Diretoria Colegiada

RNA - Ácido ribonucleico

mRNA - RNA mensageiro

PBP - Proteínas ligantes de penicilina

OMS - Organização Mundial da Saúde

URM - Uso racional de medicamentos

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

UTI - Unidade de terapia intensiva

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
1.1	PROBLEMA DE PESQUISA	13
1.2	HIPÓTESES	13
1.3	OBJETIVOS	14
1.3.1	OBJETIVO GERAL	14
1.3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
1.4	JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	14
1.5	METODOLOGIA DO ESTUDO	15
1.6	ESTRUTURA DO TRABALHO	15
2	FATORES E MECANISMOS BACTERIANOS PARA DESENVOLVIMENTO DE RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS	16
3	PAPEL DO FARMACÊUTICO NA PROMOÇÃO DO USO RACIONAL DE ANTIBIÓTICOS	22
4	NOVAS TERAPIAS ADOTADAS EM RESISTÊNCIAS BACTERIANAS EXISTENTES.	26
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	29
6	REFERÊNCIAS	30

1 INTRODUÇÃO

A antibioticoterapia teve início em 1941 com a utilização das penicilinas descoberta em 1929 por Alexandre Fleming, após esse período houve descoberta de diversas substâncias, como: estreptomicina, cloranfenicol e clortetraciclina, contribuindo para o controle do avanço das infecções bacterianas evitando óbitos. Os antibióticos são substâncias de origem naturais, sintéticas e semissintéticas utilizadas com a finalidade de inibir o crescimento ou destruir os microrganismos. Os antibióticos são classificados como bactericidas aqueles que causam a morte das bactérias e como bacteriostáticos os que causam a inibição do crescimento, se diferenciam em suas propriedades físicas, químicas, farmacológicas, espectro antibacteriano e nos mecanismos de ação (GOODMAN e GILMAN, 2005; GARCIA e COMARELLA, 2021). Entretanto, desde 1990, esta realização terapêutica se tornou um obstáculo por motivo da disseminação da resistência bacteriana, necessitando assim de que novos antibióticos sejam inseridos na comunidade (GARCIA e COMARELLA, 2021).

A resistência bacteriana é conhecida desde o começo da utilização das penicilinas, desde então há diversas classes farmacológicas com microrganismos resistentes (GOODMAN e GILMAN, 2005). Segundo Machado e colaboradores (2019): “A resistência bacteriana ocorre quando a concentração necessária de um antimicrobiano para inibir o crescimento de uma bactéria é maior do que a concentração normalmente presente no sangue”. As mesmas podem ser classificadas como resistência natural/intrínseca que tem mecanismos tais como a ausência de receptor para o fármaco, impermeabilidade aos fármacos, produção de enzimas que degradam o fármaco, posteriormente a resistência adquirida que ocorre por aquisição de mutações cromossômicas ou extracromossômicas, alterando estruturas-alvos ou impedindo os antibióticos de alcançarem os alvos de ação, por meio dos plasmídeos e transposões (MACHADO et al., 2019).

A resistência bacteriana possui causas originadas de ações humanas e por fatores naturais das bactérias. A genética bacteriana ocorre por mutações, aquisição ou combinação de genes de resistências, contribuintes para isto seriam a grande quantidade do número de bactérias e parte das mesmas possuem resistência; as bactérias resistentes se desenvolverem e tornarem-se a parte dominante da população; bactérias transmitirem a resistência para outras expandindo

a propagação. Em contrapartida ações humanas estão relacionadas à automedicação das classes dos antimicrobianos, com prescrições inadequadas, viagens estrangeiras, irregularidades nas higiênes das mãos, contaminação ambiental e procedimentos no crescimento da produção animal (MORGADO, 2020).

Segundo Trabulsi e Alterthum (2011) estudos realizados em laboratórios demonstraram que os antibióticos desenvolvidos para controlar infecções bacterianas não tiveram eficácia duradoura tornando-as bactérias multirresistentes. Novos antibióticos elaborados não foram suficientes a combater essa resistência e se tornaram ineficazes. Como consequência do uso excessivo dos antibióticos além do aumento dessa resistência antimicrobiana podem ocasionar aumento de doenças mais graves, dimensão da doença, risco de agravamento, número de mortalidade, despesa com saúde, aumento de atendimento ambulatorial devido a doenças infecciosas. Tais riscos pontuados anteriormente torna esta causa a um problema global e uma das prioridades atuais da Organização Mundial da Saúde (MONTEIRO et al., 2020; ESCOLÀ-VERGÉ, LOS-ARCOS e ALMIRANTE, 2020; TRABULSI e ALTERTHUM, 2011).

1.1 PROBLEMA DE PESQUISA

Quais são os principais fatores que levam a resistência bacteriana aos antibióticos?

1.2 HIPÓTESES

Estima-se também que as Bactérias possam criar mecanismos próprios de resistência, tais como: bloqueio na entrada, inativação por enzimas (β -lactâmases), alteração da molécula alvo (mutações de proteínas ou enzimas), bomba de fluxo, sendo assim, prescrição, posologia, modo da terapia, administração do medicamento, doses incorretas e duração prolongada do tratamento pode ter grande influência. Ademais, faz-se necessário o estabelecimento de um melhor critério a respeito da melhor via e qual a dose mais apropriada. O tempo de tratamento e a escolha correta dos antibióticos também contribuem para que mecanismos de resistência sejam reduzidos.

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 OBJETIVO GERAL

Realizar estudos a fim de demonstrar o desenvolvimento da resistência bacteriana e possíveis soluções para essa problemática.

1.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) abordar fatores e mecanismos bacterianos para desenvolvimento de resistência aos antibióticos.
- b) demonstrar o papel do farmacêutico na promoção do uso racional de antibióticos.
- c) evidenciar as novas terapias adotadas em resistências bacterianas existentes.

1.4 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

A resistência bacteriana vem expandindo intensamente nos últimos anos comprometendo a eficácia da antibioticoterapia consequentemente sendo um problema de saúde pública relevante (LOUREIRO, 2016). Estudos mostraram que cerca de 70% dos microrganismos eram resistentes no mínimo a um antibiótico, 200 pacientes em UTI apresentaram resistência a classes dos carbapenemos, penicilina, aminoglicosídeos, cefalosporinas de terceira geração e fluoroquinolona (RODRIGUES et al., 2018). Esse aumento dificulta os tratamentos de infecções e está relacionada ao aumento de mortalidade pela falta de tratamento eficaz nas resistências já existentes (LOUREIRO, 2016).

O cenário da pandemia por SARS-CoV-2 sem tratamentos antivirais comprovados, aumenta a demanda da utilização de antibióticos. O fato dos profissionais iniciarem o tratamento preventivo com antibióticos sem antibiograma em decorrência dos sintomas característicos da pneumonia bacteriana aumentam também a susceptibilidade de adquirirem resistência. Independentemente desse mecanismo ocorrer naturalmente, o uso exacerbado desse medicamento desfavorece a antibioticoterapia tornando as infecções intratáveis (BRITO, 2021)

Nesse contexto o profissional farmacêutico poderá auxiliar atuando no combate à resistência bacteriana através da atenção farmacêutica durante a dispensação dos antimicrobianos. A orientação proporciona informações fundamentais e a conscientização com intuito de reduzir a automedicação e o uso irracional visando a promoção da saúde, garantindo a segurança e eficácia nos tratamentos e posteriormente reduzindo casos de resistência bacteriana aos antibióticos.

1.5 METODOLOGIA DO ESTUDO

O trabalho desenvolvido fundamenta-se em revisão do tipo descritiva com objetivo de aprofundar o conhecimento científico relacionado ao tema, proporcionando maior compreensão e tornando-o mais explícito. O referencial teórico foi retirado de livros e artigos científicos publicados no ano de 2018 até 2022, depositados na base de dados *Nature*, *Pub Med*, *Scielo*. As palavras-chave utilizadas para a finalidade da busca são: Antimicrobianos; tratamento; dispensação; análises clínicas; farmacêutico hospitalar; resistência bacteriana.

1.6 ESTRUTURA DO TRABALHO

Este trabalho é composto por cinco capítulos, sendo eles:

Primeiro capítulo a introdução, onde é apresentado a contextualização do tema, exposição do problema e hipóteses para solucioná-los, objetivos, justificativa e metodologia deste trabalho, por fim a estrutura do mesmo.

Segundo capítulo apresenta mecanismo de ação, fatores e mecanismos bacterianos para desenvolvimento de resistência aos antibióticos.

Terceiro capítulo demonstra o papel do farmacêutico na promoção do uso racional de antibióticos no âmbito hospitalar, laboratorial, dispensação e na atenção farmacêutica.

Quarto capítulo cita novas terapias adotadas em resistências bacterianas existentes.

Quinto capítulo é elaborado as considerações finais da monografia.

2 FATORES E MECANISMOS BACTERIANOS PARA DESENVOLVIMENTO DE RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS

Os antibióticos são divididos em suas classes, sendo as principais e mais utilizadas na clínica os β -lactâmicos, tetraciclina, aminoglicosídeos, macrolídeos, glicopeptídeos, cloranfenicol, de origem natural e derivados semi-sintéticos. Já os de origem sintética são as sulfonamidas, fluoroquinolonas e oxazolidinonas. Também pode-se citar novos antibióticos, tais como: Ceftolozana + Tazobactam, Ceftazidima + Avibactam, Delafloxacina, Telavancina, Dalbavancina, Tedizolida, Oritavancina (GUIMARÃES, MOMESSO e PUPO, 2010; AQUINO e DA SILVA, 2018). As indicações clínicas dessas classes são demonstradas na tabela 1:

Tabela 1: Indicações clínicas dos antibióticos

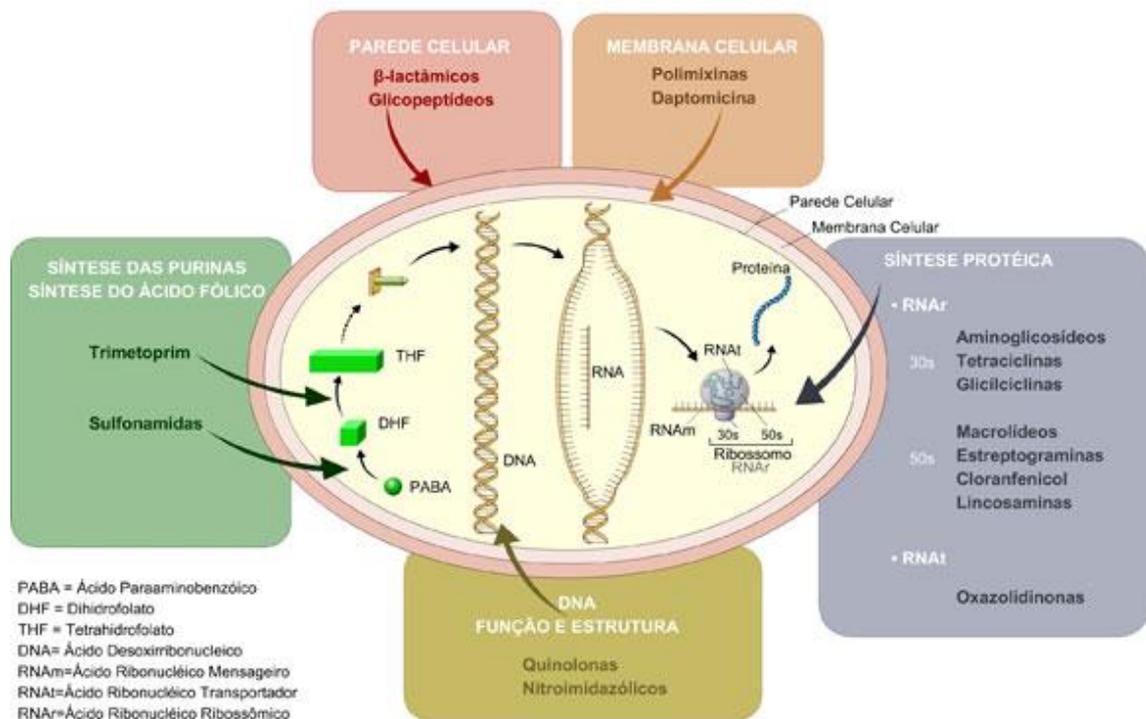
Classes de antibióticos	Indicações clínicas
β-lactâmicos	Penicilinas – pneumonias, faringites, epiglotites, sinusites, infecções cutâneas. Cefalosporinas – profilaxia de cirurgias, infecções de pele, partes moles, trato urinário não complicadas. Carbapenêmicos – infecções abdominais, do sistema nervoso central, infecções de pele e partes moles. Monobactâmicos – Bacteremias, infecções pélvicas, respiratórias, intra-abdominais.
Macrolídeos	Infecções superficiais de pele, do trato respiratório por estreptococos, pneumonia por <i>S. pneumoniae</i> .
Aminoglicosídeos	Septicemias, infecções do trato urinário, endocardites, infecções respiratórias, meningites em recém-nascidos.
Glicopeptídeos	Infecções em próteses, endocardites, alternativa aos alérgicos à β -lactâmicos, alternativa no tratamento de infecções por estafilococos resistentes a oxacilina.
Tetraciclina	Infecções por clamídias, cólera, actinomicose, alternativas infecções causadas por <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>H. ducreyi</i> , <i>Treponema pallidum</i> .
Cloranfenicol	Salmonelose, meningite bacteriana, alternativa de infecções por enterococos resistentes à vancomicina
Sulfonamidas	Infecções trato urinário, uretrites, prostatites, sinusite, primeira escolha da pneumonia por <i>P. carinii</i> .

Quinolonas	Infecções do trato genito-urinário, trato gastrointestinal, trato respiratório, partes moles.
Oxazolidinonas	Utilizada em infecções graves por patógenos gram-positivos multirresistentes, infecções por estafilococos resistentes à oxacilina e enterococos resistentes à vancomicina.

Fonte: Elaborada pelo autor com base em Katzung & Trevor, 2014; Rang & Dale, 2016

Estes antibióticos existentes possuem mecanismos diferentes, como está representado na figura 1, desse modo é um fator importante na escolha do medicamento de acordo com o diagnóstico. São classificados em: Interferentes da síntese da parede celular; da permeabilidade da membrana citoplasmática; na síntese proteica; síntese de DNA (ácido Desoxirribonucleico), e inibidores da síntese de ácidos fólico (NOGUEIRA et al., 2016).

Figura 1- Modo de ação dos antibióticos



Fonte: MOTA et al, 2010

As paredes celulares são constituídas de peptídeoglicano e para que este componente tenha sua função do controle osmótico, barreira mecânica e originar a forma da bactéria, é necessário que haja estruturação de extensas cadeias do mucopeptídeo. Os medicamentos que atuam na síntese da parede celular vão agir desestabilizando este componente por meios dos estágios da formação do mucopeptídeo, inibindo a estruturação (KATZUNG & TREVOR 2014). A cefalosporina

é uma classe pertencente a este tipo de mecanismo de ação, e recentemente foi aprovado medicamento intravenoso Cefiderocol, a primeira cefalosporina sideróforo, que possui ações contra infecções bacterianas gram-negativas graves para tratar adultos, estabilidade contra todas as classes de beta-lactamases e elevada atividade contra cepas multirresistentes (SYED, 2021).

Os interferentes da membrana citoplasmática - responsável pela permeabilidade seletiva, selecionando as substâncias que adentram ou saem da bactéria - vão se ligar em componentes da mesma causando alterações e a desestruturando, conseqüentemente compromete a permeabilidade perdendo substâncias importantes para o funcionamento e permitindo entrada de matérias nocivas para a bactéria (NOGUEIRA et al., 2016). Um dos principais representantes desta classe são as polimixinas que atuam como detergentes catiônicos retirando moléculas de cálcio e magnésio desestruturando a célula. Entretanto os medicamentos desta classe têm aumentado o uso em âmbito hospitalar e usado constantemente na agricultura, estas práticas têm resultado em aumento de cepas resistentes (VIEIRA, 2020).

A síntese proteica é uma das funções importantes nas células bacterianas, o processo de tradução de mRNA envolve três fases iniciação, alongação e terminação. Os antibióticos que atuam na formação de proteínas podem agir de formas diferentes, tais como: os aminoglicosídeos vão originar proteína erradas originadas de erros na tradução da síntese proteica por meio de agregação de aminoácidos inadequados das cadeias em alongação; Os macrolídeos, oxazolidinonas atuam na subunidade 50S bloqueando o processo de iniciação ou interferindo na alongação impedido a adesão dos aminoácidos ao peptídeo a serem formados; As tetraciclina atuam na subunidade 30S interferindo também no processo de alongação, impedindo a adição de aminoácidos ao peptídeo em formação (FERNANDES, 2017).

Os antibióticos que atuam inibindo a síntese do ácido fólico vão bloquear enzimas que estão no processo de síntese desse componente - responsável pela formação de ácidos nucleicos, aminoácidos. A enzima di-hidropteroato sintetase irá utilizar o ácido para-aminobenzoico (PABA) e pirofosfato de diidropterina para formar o ácido diidrofólico e logo após convertido em diidrofolato, a enzima diidrofolato

redutase irá utilizar o diidrofolato já formado para dar origem ao ácido tetraidrofólico. As sulfonamidas são responsáveis por inibir a enzima di-hidropteroato sintetase enquanto as trimetoprimas pela enzima diidrofolato redutase, ambas são utilizadas em conjunto com objetivo de sinergismo para efeito do bloqueio da produção dos ácidos nucleicos (GOODMAN e GILMAN, 2005).

Os antibióticos que interferem na síntese de DNA vão atuar em duas enzimas: topoisomerase II (DNA-girase) que é relacionada com a condensação do DNA da bactéria permitindo a replicação, e a topoisomerase IV que está relacionada com a abertura das fitas do DNA. Os medicamentos relacionados a estes mecanismos são da classe das quinolonas, elas se ligam na topoisomerase II e IV inibindo a função consequentemente inibindo a replicação do DNA bacteriano (FERNANDES, 2017).

As classes dos antimicrobianos ao passar do tempo foram criando resistências, essas mesmas têm origens e mecanismos diferentes de ocorrerem. A resistência natural ocorre por ausência do receptor para o antibiótico, impermeabilidade a drogas – irá impedir de alcançar o alvo para ter o efeito desejado – produção de enzimas que degradam o antibiótico, como, por exemplo, as betalactamases. Já a resistência adquirida ocorre por mutações, alterando estruturas impossibilitando de alcançar o alvo da ação, resultando na redução da sensibilidade do medicamento. Exemplo de resistências, como mostra figura 2, seriam: alteração da permeabilidade, a alteração do sítio de ação, a alteração da estrutura química do antibiótico por mecanismos enzimáticos e a bomba de efluxo (RANG e DALE, 2016).

As bactérias gram-negativas possuem uma camada externa constituída de fosfolipídeos, lipoproteínas, proteínas e lipopolissacarídeos (LPS), esses componentes conferem maior seletividade para fármacos hidrossolúveis, como, por exemplo, os β -lactâmicos, restando como alternativa as porinas para se adentrarem à célula bacteriana. Para limitar o influxo destes medicamentos pode ocorrer alterações da estrutura das porinas modificando número, seletividade e tamanho das mesmas, com finalidade de alterar a permeabilidade da célula (MORGADO, 2020).

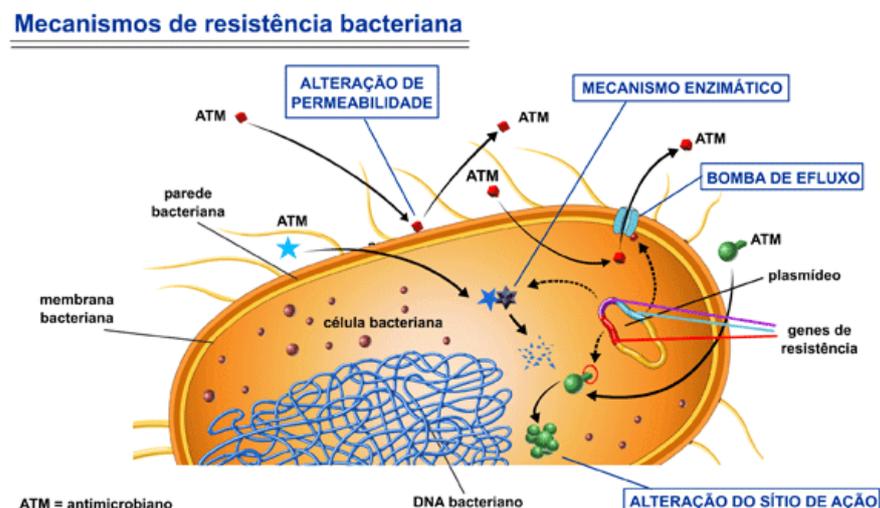
As alterações no sitio de ação é adquirido por mutações cromossômicas – modificações que ocorrem eventualmente na sequência do material genético por erros na cópia do material genético no processo de divisão celular – pode-se citar as

modificações das proteínas ligantes de penicilina (PBPs). As PBP são enzimas que fazem parte da síntese da parede celular da bactéria, são nelas que os antibióticos β -lactâmicos agem, porém quando há alterações às transformando em PBP2a e PBP2' esses antibióticos passam a ter menor afinidade originando as resistências (MACHADO et al., 2019).

A bomba de efluxo é uma proteína presente na membrana plasmática responsável pelo bombeamento ativo dos antibióticos intracelular para o meio extracelular para que as concentrações intracelulares sejam ineficazes. Estas bombas podem ser específicas como, bomba de efluxo para macrolídeos, β -lactâmicos, fluorquinolonas, mas também há as que são transportadoras de multi-fármacos possuindo capacidade de bombear vasta gama de antibióticos (MORGADO, 2020).

Os mecanismos enzimáticos são os mais frequentes sendo os β -lactâmicos são os principais exemplos deste mecanismo. As β -lactâmases são enzimas capazes de hidrolisar a ligação amida do anel β -lactâmico, fazendo com que o anel seja destruído não conseguindo se ligar ao sítio de ligação para desencadear sua ação. Estas enzimas são classificadas pelo sistema de Ambler em 4 agrupamentos: Classe A, Classe B, Classe C e Classe D. Existem outros tipos de inativação como os aminoglicosídeos, por meio das fosfotransferases, nucleotidiltransferases e acetiltransferases, e também inativação do cloranfenicol através de acetiltransferases (MACHADO et al., 2019).

Figura 2- Mecanismos de resistência



Estas resistências são favorecidas pelo uso excessivo de antibióticos, apesar de ser um fator que ocorre naturalmente, esse uso abundante torna mais susceptível para esse processo se desenvolver rapidamente (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

Em relação a resistência bacteriana:

A Organização Mundial da Saúde (OMS) fez um alerta para uma possível falta de novos antibióticos, o que pode favorecer a disseminação de bactérias resistentes a medicamentos, responsáveis por dezenas de milhares de óbitos anualmente (NEVES, 2020).

Pesquisas feita pela OMS em 2015, demonstrou que a cada 1000 habitantes brasileiros por dia 22,75% faz consumo de antibióticos. Dentre o número desses usuários, as penicilinas foram as mais consumidas chegando a 53%, sendo seguida por macrolídeos, lincosamidas, estreptograminas. A ligação entre a resistência antimicrobiana e o uso de antibióticos estão bem esclarecidas, a partir disso a OMS apoiou a capacidade monitoramento do consumo antimicrobiano através de workshops, treinamentos e suporte técnico (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

3 PAPEL DO FARMACÊUTICO NA PROMOÇÃO DO USO RACIONAL DE ANTIBIÓTICOS

A Resolução do Conselho Federal de Farmácia 585/2013 dispõe sobre as atribuições clínicas do farmacêutico que poderá ser aplicada em diversas áreas de atuação da profissão, com o objetivo de auxiliar na farmacoterapia. A atuação do farmacêutico na clínica estará voltada à ciência e prática do uso racional de medicamentos (URM) cuidando da saúde individual e coletiva, com comunicação e educação (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004). O farmacêutico será um dos últimos profissionais a ter contato direto com o paciente, como está descrito na Política Nacional de Assistência Farmacêutica (PNAF) de 2004, o profissional deverá realizar ações voltadas à promoção, proteção e recuperação da saúde, visando o URM para garantir um tratamento necessário, seguro e eficaz (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2013).

O uso irracional dos antibióticos se designa ao paciente que não recebe as informações devidas da utilização, pela automedicação, indicações de pessoas não habilitadas. Com o uso descontrolado, a resistência tem dificultado o tratamento de doenças causadas por microrganismos, e dessa forma torna-se uma causa importante o uso racional afim de minimizar os riscos para população. Meios para solucionar seria o profissional farmacêutico, o mesmo tem capacitação e formação para atuar nesse contexto fazendo promoção, conscientização e uso racional por meio de boa assistência e orientação. O farmacêutico tem propriedade sobre os antibióticos, saberá orientar em relação aos horários, duração do tratamento, se o paciente deverá estar em jejum, possíveis interações com medicamentos ou alimentos, efeitos colaterais e orientar sobre os riscos do uso inadequado e do abandono da medicação (SOUZA et al, 2021).

O farmacêutico também tem sua importância ao realizar as análises nos laboratórios para determinar o perfil de sensibilidade dos antimicrobianos. A seleção do agente antimicrobianos deve ser o mais adequado para realização dos testes, sendo uma escolha de especialistas de doença infecciosas, farmacêutico, comitês de farmácia etc. O antibiograma será uma prova de sensibilidade aos ATM em relação a algumas bactérias, observando se houve crescimento deste microrganismo ao redor dos discos de antibióticos que são colocadas em placas onde são semeadas

amostras de sangue, urina ou tecido contaminado. Após realização dos procedimentos, há a observação e interpretação dos resultados das cepas sensíveis, resistentes e intermediárias, para que haja melhor escolha do ATM (QUEISSADA et al., 2019).

Para que tenha garantia de resultados autênticos, reais e sem interferências, o farmacêutico tem-se a necessidade de cumprir o controle de qualidade no laboratório clínico. Para que essa finalidade seja alcançada o profissional farmacêutico tem papel fundamental nas fases pré-analítica, analítica e pós-analítica reduzindo os erros laboratoriais realizando orientações, interpretações, realizações e emissões de laudos consequentemente garantindo resultados mais fideis possíveis assegurando um diagnóstico exato, escolha correta dos ATM para melhor tratamento do paciente e auxiliando o serviço de controle de infecção hospitalar (SILVA, 2021; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2017).

Em relação ao controle dos antibióticos no âmbito hospitalar, o farmacêutico juntamente com outros profissionais de saúde atua na comissão de controle de infecção hospitalar (CCIH) que é uma comissão que tem intuito de realizar um conjunto de ações procurando reduzir a incidência e prevenção das infecções hospitalares (IH) (DA SILVA et al., 2021)

Infecção Hospitalar é a infecção adquirida após a admissão do paciente na unidade hospitalar e pode se manifestar durante a internação ou após a alta. Pela sua gravidade e aumento do tempo de internação do paciente, é causa importante de morbidade e mortalidade, caracterizando-se como problema de saúde pública (NÚCLEO MUNICIPAL DE CONTROLE DE INFECÇÃO HOSPITALAR, 2022)

Essas IH são situações que podem ser controladas ou prevenidas por ações em conjunto com as equipes, sendo as atribuições do farmacêutico com essa causa transmissão restrita de infecções, educação e orientação para profissionais de saúde e pacientes, e também voltada para promoção do uso racional de antibióticos (QUIRINO e MENDES, 2016).

Para a racionalidade dos antibióticos no ambiente hospitalar é necessário um consenso dos setores do hospital que fazem parte da CCIH. O farmacêutico irá conectar a equipe da saúde com o paciente para realizar suas ações buscando uma antibioticoterapia racional. Para que essas ações tenham resultados positivos, de acordo com Espíndola, (2015): “Deve-se buscar uma maior eficácia aliada à menor toxicidade, antes observando a indicação do agente causal da infecção e sua

sensibilidade aos antimicrobianos (ATM)”. A indicação de ATM com durações prolongadas, doses subterapêuticas, infecções virais e indicações para febre com procedência desconhecida sem diagnóstico preciso, são falhas que acontecem e resultam surgimento de cepas microbianas resistentes (ESPÍNDOLA, 2015).

O programa do monitoramento desses antibióticos não intervém nas condutas dos médicos, porém impede que tenha uso indiscriminado e inapropriado desses medicamentos, evitando graves resultados clínicos, epidemiológicos e econômicos. As responsabilidades e contribuições do farmacêutico nesse contexto seriam: Contribuir para seleção e uso dos antimicrobianos auxiliando na melhor escolha para a terapia; constatar, notificar e quantificar as reações adversas, interações medicamentosas e tipos de infecções; ajustar o real consumo de medicamento pelo cálculo de dose diária definida; fornecer bases da farmacocinética e farmacodinâmica do medicamento; padronizar produtos de limpeza (desinfetantes, esterilizantes e antissépticos); controlar a dispensação organizando em protocolo de antimicrobianos que justifique a aplicação dos mesmos (CARNEIRO et al., 2019).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), contém o programa de uso racional dos antimicrobianos em instituições de saúde, no qual possui intervenções a fim de racionalizar a prescrição, minimizando os efeitos colaterais e resistência microbiana. O programa de Gerenciamento de Uso de Antimicrobiano, tem-se perspectivas futuras de benefícios em relação uso racional de antibióticos, sendo necessário que tenha implantações de medidas de prevenção e controle de infecção. Estratégias relatadas para que esse objetivo seja alcançado, seriam também: educação continuada, protocolos clínicos, formulários de requisição, rotação e sugestão de terapia sequencial de antimicrobianos, padronização, práticas restritivas, entre outros (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2017).

Além desse programa publicado pela ANVISA, tem-se a RDC nº 44, de 26 de outubro de 2010 e RDC nº 471 de fevereiro de 2021, que dispõe o controle dos antimicrobianos, uso sob prescrição médica, isoladas ou em associação. Nestas RDCs se expõe um controle rigoroso ao se dispensar um antibiótico, onde só poderão ser dispensados por profissionais adequadamente habilitado, para que no ato da dispensação, o farmacêutico faça a orientação sobre o uso conveniente do mesmo,

em relação a posologia, interações, armazenamento do ATM, entre outros (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Em adição da iniciativa da OMS, de monitorar o consumo dos antibióticos outras soluções para esta problemática deverão ser em conjunto, por parte da população, dos profissionais de saúde e também pelos gestores da saúde. A população pode colaborar com a higiene das mãos e dos alimentos, não fazer uso de antibióticos sem indicação do profissional de saúde, e quando houver a prescrição segui-la corretamente e não os reutilizar para outros fins. Os profissionais de saúde devem realizar culturas e testes bacterianos quando houver suspeita, prescrever e dispensar os medicamentos apenas quando necessário, com posologia, duração de tratamentos corretos, realizando orientação adequada garantindo boa terapia. Já por parte dos gestores melhorar a vigilância, estabelecer planos para combater a resistência aos antibióticos e campanhas promovendo o uso correto destes medicamentos e informando sobre o resultado que a resistência pode causar na população (TOKARNIA, 2019).

4 NOVAS TERAPIAS ADOTADAS EM RESISTÊNCIAS BACTERIANAS EXISTENTES.

O cenário atual consiste no aumento da resistência microbiana, sendo um dos principais problemas de saúde frequente nas unidades de terapia intensiva (UTIs). A indústria farmacêutica tem disponibilizado poucos recursos para desenvolvimento de novos antimicrobianos devido a rápida emergência das resistências. Nesse sentido, em futuro próximo poderá faltar tratamento pelo fato de haver um crescente número de bactérias resistentes e decrescente número de descobertas de antimicrobianos (RODRIGUES et al., 2018).

Em um relatório global emitido pela World Health Organization (WHO) demonstra os microrganismos mais relevantes em relação a resistência a antibióticos. Dentre eles estão: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Neisseria gonorrhoeae*. Os antibióticos que essas possuem resistências são: cefalosporinas de terceira geração, fluoroquinolonas, carbapenêmicos, metilicilina, penicilina, etc. A Food and Drug Administration (FDA) – que tem objetivo de ter controle dos alimentos e medicamentos – registrou entre 2013 a 2017 novos antimicrobianos que foram: Telavancina, Dalbavancina, Tedizolida, Oritavancina, Ceftolozana + Tazobactam, Ceftazidima + Avibactam, Bezlotoxumab e Delafloxacin (DA SILVA e AQUINO, 2018).

Ao se entender como funciona o mecanismo que a bactéria cria a resistência aos antibióticos, pode-se desenvolver estratégias para impedir a evolução dessas resistências, ajudando a combater este problema de saúde pública. Ao assimilar forma abrangente a evolução molecular da resistência da trimetoprima (TMP) que age na enzima Dihidrolato redutase inibindo a mesma e impedindo a produção nucleotídeos e aminoácidos, que são essenciais para desenvolvimento da bactéria, a resistência adquirida pela bactéria, reduz a afinidade da TMP com a enzima por meio de mutações (MANNA et al., 2021).

Um estudo realizado utilizando a *Escherichia coli*, bactéria gram negativa, geralmente causa infecções do trato urinário, sendo tratada com TMP, porém um tratamento limitado devido a rápida aquisição da resistência bacteriana. Este estudo mostra que um derivado da trimetoprima específico para L28R - uma das mutações

da DHFR mais observadas - pode impedir a evolução da resistência a antibióticos, bloqueando vários sentidos genéticos. Neste estudo citado acima foi analisado e identificado uma molécula - 4'-desmetiltrimetoprim (4'-DTMP) que quanto a outras mutações a atividades eram compatíveis com a TPM. Entretanto demonstrou atividade antimicrobiana 30-90 maior contra *E. coli* isogênica – L28R do que a molécula nativa de TMP (MANNA et al., 2021).

Com o surgimento e dispersão da resistência bacteriana, os antibióticos vêm se tornando recurso cada vez menor, principalmente para as infecções graves causadas por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) ou enterococos resistentes a medicamentos. A *Staphylococcus aureus* é uma das mais preocupantes, sendo responsáveis de 50 a 87% das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS). A vancomicina é um glicopeptídeo sendo um dos últimos recursos para tratamento dessas infecções, porém com o surgimento da resistência também à vancomicina vem reduzindo ainda mais a terapia. Com isso faz-se necessário aprimorar a farmacodinâmica e farmacocinética para otimizar a efetividade do tratamento da resistência a meticilina. Recentemente foi descoberto que este antibiótico assim como outros glicopeptídeos será potencializado pelo zinco contra. A co-administração do sulfato de zinco em concentrações não tóxicas aumentou de 4 a 8 vezes a concentração inibitória mínima na vulnerabilidade à vancomicina (ZARKAN et al., 2017; FERNANDES, PESTANA e DE SOUZA, 2021).

O potencial da vancomicina é tempo dependente, depende do tempo de exposição para maior potencial bactericida, outro método em estudo foi a infusão contínua, que consiste na administração da primeira dose durante 60 minutos seguindo por doses ajustadas deste medicamento.

A infusão contínua de vancomicina resulta em maior taxa de alcance do alvo terapêutico, menor variação entre pacientes, atinge mais rapidamente concentrações plasmáticas requeridas, otimizar a farmacodinâmica, há menor necessidade de ajustes de dose e permanece maior percentagem do tempo em níveis terapêuticos em 24 horas (CASAGRANDE et al., 2022).

Esse esquema potencializa o tratamento contra essas infecções e diminui as reações adversas do mesmo quando comparado a método intermitente (CASAGRANDE et al., 2022).

Além desses métodos citados acima, existe os novos compostos que são utilizados para combater auxiliar nessas resistências. A dalbavancina apresentou atividades contra cepas de bactérias como *streptococcus pyogenes*, MRSA, ao contrário da vancomicina, esta pode ser utilizadas por via oral e possui amplo espectro. A tedizolida também é um composto que tem atividade contra microrganismos resistentes dos gêneros *Streptococcus*, *Enterococcus* *Staphylococcus* e também à MRSA, este possui as formas farmacêuticas intravenosas e orais proporcionando melhor adesão. Outro composto citado neste capítulo é a Oritavancina que possui estrutura similar à vancomicina, porém possui um grupamento que melhora a interação com os peptídeos da bactéria presentes em algumas cepas resistentes à vancomicina. Assim como estes citados anteriormente existe substâncias que são utilizadas como alternativas para auxiliar nas resistências existentes, porém ainda assim a resistência bacteriana é uma ameaça à saúde pública e necessita que medidas sejam desenvolvidas e implantadas para que esse cenário seja revertido (DA SILVA e AQUINO, 2018).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Levando em consideração que a resistência bacteriana já é um processo natural da bactéria, o uso descontrolado e indiscriminado favorece ainda mais para o surgimento da mesma. Os principais fatores estão na prescrição inadequada, na falta de orientação, no uso incorreto ou até mesmo sem indicação do mesmo, ficando assim mais susceptíveis a adquirirem mutações que inviabilizam o uso dos antibióticos. Esses acontecimentos tornam o tratamento difícil, aumentando o número de mortalidade pelo fato de existirem bactérias multirresistentes sem tratamento para as mesmas.

As hipóteses foram confirmadas de que o uso irracional, prescrições, posologias, doses inadequadas favorecem às bactérias a criarem mecanismos de resistência, como, por exemplo, mutações inativando enzimas, alterando as moléculas alvo, fazendo que os antibióticos percam a sua eficácia. Para que a população regrida esse cenário o farmacêutico tem papel fundamental em diversas áreas de atuação: realizando orientações na dispensação, participando no controle da infecção do hospital no âmbito hospitalar, controle microbiológico de cepas sensíveis ou resistentes nas análises clínicas.

Ainda se faz necessário novos estudos juntamente com ações preventivas e corretivas da parte dos profissionais, governo e população. Nos últimos anos os investimentos e descobertas de novos medicamentos antimicrobianos vem reduzindo pelo fato da resistência se instalar rapidamente. Porém continuar em ritmo acelerado da disseminação de bactérias resistentes e não houver descoberta de substâncias que contenha, o cenário será ainda mais desfavorável, onde se terá maior número de mortalidade retrocedendo para uma nova “Era das trevas”.

6 REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de antimicrobianos em Serviços de Saúde.** 2017.

CASAGRANDE, L.; PASTRE, M. J.; BERNARDO, C. C. DE O.; ASSEF, S. M. C. **ESTRATÉGIAS PARA A OTIMIZAÇÃO DO USO DA VANCOMICINA NA TERAPIA DE INFECÇÕES CAUSADAS POR *Staphylococcus aureus* RESISTENTES À METICILINA.** Arquivos do Mudi, v. 26, n. 1, p. 131-142, 2022.

CARNEIRO, L. DE F; KHOURI, A. G; SANTOS, S. O; DA SILVEIRA, A. A; DA COSTA, A. C; SOUZA, Á. P.S. **Atribuição do farmacêutico na comissão de controle de infecção hospitalar quanto ao uso de antimicrobianos.** Revista Referências em Saúde da Faculdade Estácio de Sá de Goiás- RRS-FESGO v. 2, n. 3, p. 69-74, 2019.

CENTERLAB. **Resistência Microbiana e Inovações na Detecção Precoce.** 2020. Disponível em: <https://www.centerlab.com>. Acessado em: 23-nov-2021.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. **RESOLUÇÃO Nº 585 DE 29 DE AGOSTO DE 2013.** Disponível em: <https://www.cff.org.br>. Acessado em: 29-mar-2022.

DE BRITO, T. V. B.; CONFESSOR, M. V. A.; DE QUEIROGA, M. E. O.; RIBEIRO, M. G. De L.; ROMÃO, P. J. De A.; ARAÚJO, V. T. S.; JÚNIOR, J. Da S. A.; DANTAS, M. I. L.; MAIA, L. B.; CANTALICE, Í. F.; FARIAS, L. C. Q.; **Antibioticoterapia Exacerbada No Tratamento Da Covid-19: Um Fator Impactante Na Resistência À Antibióticos.** p. 1-388–416, 2021.

DA SILVA, M. O.; AQUINO, S. **Resistência aos antimicrobianos: uma revisão dos desafios na busca por novas alternativas de tratamento.** Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção, v. 8, n. 4, p. 472-482, 2018.

DA SILVA, P. F; BARBOSA, F. E. M; ALVES, M. V. DA C; VIEIRA, R. B. R; ROBERTO, S. V. DE S. **Importância do farmacêutico na Comissão de Controle de Infecção Hospitalar.** Revista Brasileira de Educação e Saúde ISSN 2358 – 2391 v.11, n.1, p. 97-101, 2021.

ESCOLÀ-VERGÉ, L; LOS-ARCOS, I; ALMIRANTE, B. **Nuevos antibióticos para el tratamiento de las infecciones por microorganismos multirresistentes.** Medicina Clínica, v. 154, n. 9, p. 351-357, 2020.

ESPÍNDOLA, M. D. DE A. **Papel do farmacêutico no controle da infecção hospitalar,** 2015.

FERNANDES, A. L. **Antibióticos do século XX-ascensão e declínio.** 2017. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Do Algarve, 2017.

FERNANDES, N.; PESTANA, S. C.; DE SOUZA, A. E. M. **OCORRÊNCIA DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS EM HOSPITAIS NO BRASIL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA.** ANAIS DO FÓRUM DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DO UNIFUNEC, v. 12, n. 12, 2021.

GARCIA, J. V. A. Dos S.; COMARELLA, L. **O uso indiscriminado de antibióticos e as resistências bacterianas.** Saúde e Desenvolvimento, v. 10, n. 18, p. 78-87, 2021.

GOODMAN; GILMAN. **As bases farmacológicas da terapêutica.** 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2005.

GUIMARÃES, D. O.; MOMESSO, L. da S.; PUPO, M. T. **Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes.** Química Nova, v. 33, n. 3, p. 667-679, 2010.

KATZUNG, B. G.; TREVOR, A. J. **Farmacologia Básica e Clínica.** 12. ed McGraw Hill Brasil, 2014.

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, v. 34, n. 1, p. 77-84, 2016.

MACHADO, O. V. O.; PATROCÍNIO, M. C. A.; MEDEIROS, M.S.; BANDEIRA, T. DE J. P. G. **Antimicrobianos: Revisão Geral para Graduandos e Generalistas.** Fortaleza: EdUnichristus, 2019.

MANNA, M. S.; TAMER, Y. T.; GASZEK, I.; POULIDES, N.; AHMED, A.; WANG, X.; TOPRAK, F. C. R.; WOODARD, D. R.; KOH, A. Y.; WILLIAMS, N. S.; BOREK, D.; ATILGAN, A. R.; HULLEMAN, J. D.; ATILGAN, C.; TAMBAR, U.; TOPRAK, E. **A TRIMETHOPRIM DERIVATIVE IMPEDES ANTIBIOTIC RESISTANCE EVOLUTION.** *Nat Commun* **12**, 2949 (2021).

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **RESOLUÇÃO Nº 338, DE 06 DE MAIO DE 2004.** Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br>. Acessado em: 29-mar-2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **RESOLUÇÃO-RDC Nº 44, DE 26 DE OUTUBRO DE 2010.** Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br>. Acessado em: 06-abr-2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **RESOLUÇÃO RDC Nº 471, DE 23 DE FEVEREIRO DE 2021.** Disponível em: <https://www.in.gov.br>. Acessado em: 06-abr-2022.

MONTEIRO, R. F. Dos S.; DOS SANTOS, V. R. R.; FERREIRA, A. A. C. T.; DE ABREU, J. R. G. **O uso indiscriminado de antimicrobianos para o desenvolvimento de micro-organismos resistentes.** *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, n. 53, p. e3597-e3597, 2020.

MORGADO, A. M. M. **Relatório de Estágio e Monografia "Causas e consequências da resistência aos antibióticos"**. 2020. Tese de Doutorado. Universidade de Coimbra.

MOTA, L.M; VILAR, F. C.; DIAS, L. B. A.; NUNES, T. F.; MORIGUTI, J. C. **Uso racional de antimicrobianos.** *Medicina (Ribeirão Preto)*, v. 43, n. 2, p. 164-172, 2010.

NEVES, U. **OMS alerta para possível falta de antibióticos nos próximos anos,** 2020. Disponível em: <https://pebmed.com.br>. Acessado em: 24-nov-2021.

NOGUEIRA, H. S.; XAVIER, A. R. E. DE O.; XAVIER, M. A. DE S.; CARVALHO, A. A.; MONÇÃO, G. A.; BARRETO, N. A. P. **Antibacterianos: principais classes, mecanismos de ação e resistência.** *Unimontes Científica*, v. 18, n. 2, p. 96-108, 2016.

NÚCLEO MUNICIPAL DE CONTROLE DE INFECÇÃO HOSPITALAR, **Infecção Hospitalar**, 2022. Disponível em: <https://www.prefeitura.sp.gov.br>. Acessado em: 27-mar-2022.

QUEISSADA, D. D; PACHECO, F. K; SANTANA, B. A; SANTOS, G. M; FREITAS, J. L; FRAGA, M. I. S; DE JESUS N. D. S. **Testes microbiológicos no setor farmacêutico**. Saúde e Desenvolvimento Humano, v. 7, n. 2, p. 89-98, 2019.

QUIRINO, J. M. G; MENDES, R. DE C. **Importância do farmacêutico na prevenção e controle junto a equipe do programa de controle de infecção hospitalar**. Rev. e-ciênc. v.4, n.2, p. 12-19, 2016.

RANG, H.P; DALE, M.M. **Farmacologia Clínica**. 8. ed, Rio de Janeiro Editora Elsevier, 2016.

RODRIGUES, T. S.; DOS SANTOS, A. M. R.; LIMA, P. C.; MOURA, M. E. B.; GOIANO, P. D. de O. L.; FONTINELE, D. R. da S. **Resistência bacteriana a antibióticos na Unidade de Terapia Intensiva: revisão integrativa**. Revista Prevenção de Infecção e Saúde, v. 4, 2018.

SILVA, N. S. S. **O EXERCÍCIO DAS ANÁLISES CLÍNICAS NA PRÁTICA FARMACÊUTICA E A SEGURANÇA DO PACIENTE: uma revisão narrativa**, 2021. Monografia - Curso de Farmácia - Centro Universitário AGES, Paripiranga.

SOUZA, R. DO P.; DA ROSA, P. R. G.; DE SOUZA, I. F.; MAIKOT, S. C. V.; CUSTÓDIO, G. R. **A ATENÇÃO FARMACÊUTICA NO USO RACIONAL DE ANTIBIÓTICOS: UMA REVISÃO NARRATIVA**. Revista Artigos.Com, v. 26, p. e6112-e6112, 2021.

SYED, Y. Y. **Cefiderocol: A Review in Serious Gram-Negative Bacterial Infections**. Drugs, p. 1-13, 2021.

TRABULSI, L.R.; ALTERTHUM, F. **Microbiologia**. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2011.

TOKARNIA, M. **Uso inadequado de antibióticos aumenta resistência de bactérias**, 2019. Disponível em: <https://agenciabrasil.ebc.com.br>. Acessado em: 30-nov-2021.

VIEIRA, A. D. C. **Detecção laboratorial de resistência a polimixinas: desafios e perspectivas**, 2020. Trabalho de conclusão de curso (especialização) - Microbiologia Clínica, Porto Alegre, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, **Who Report on Surveillance of Antibiotic Consumption 2016 – 2018 Early implementation**, 2018.

ZARKAN, A; MACKLYNE, HR; CHIRGADZE, D. Y.; BOND, A. D.; HESKETH, A. R.; HONG, HJ. **Zn(II) mediates vancomycin polymerization and potentiates its antibiotic activity against resistant bacteria. *Sci Rep* 7, 4893 (2017).**