

O PAPEL DO FARMACÊUTICO FRENTE À RESISTÊNCIA BACTERIANA OCASIONADA PELO USO IRRACIONAL DE ANTIMICROBIANOS

Jonatan Martins Pereira Lucena Franco¹

Rafael De Carvalho Mendes²

Francisco Rubens Filgueira Cabral³

Cicero Diego Almino Menezes⁴

RESUMO

A descoberta dos antimicrobianos na primeira metade do século XX reduziu drasticamente as taxas de mortalidade, que até então era umas das principais causas de mortes. No entanto a utilização inadequada destes fármacos levou ao crescimento descontrolado da resistência bacteriana aos antimicrobianos. Este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre os diferentes tipos de resistência bacteriana aos antimicrobianos e o papel do farmacêutico no controle do uso racional de antibióticos. Foram realizadas pesquisas obtidas em livros e bases de dados eletrônicas como Science Direct, Pubmed e Scielo, publicados entre 2004 a 2014. Neste sentido, o farmacêutico exerce um papel fundamental na prevenção do uso inadequado dos antimicrobianos seja nas farmácias e drogarias, seja no âmbito da saúde pública ou privada. Para que as ações de prevenção a resistência bacteriana sejam eficazes, é indispensável a interação de todos os profissionais de saúde, com o objetivo principal de prevenir a propagação e eliminar o patógeno resistente.

Palavras - chave: Anti-infecciosos. Atenção farmacêutica. Resistência Microbiana.

¹Especializando em MBA Farmacologia Clínica na Faculdade de Juazeiro do Norte - FJN. E-mail: jonatanlucena@hotmail.com

²Doutorando em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos na Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN, docente da Faculdade de Juazeiro do Norte - FJN. E-mail: rafa_mendes@msn.com

³Mestre em Saúde coletiva pela Universidade Estadual do Ceará - UECE, docente da Faculdade de Juazeiro do Norte - FJN. E-mail: rubensfil@ig.com.br

⁴Mestre em Bioprospecção Molecular pela Universidade Regional do Cariri – URCA. E-mail: diegomenezess@hotmail.com

ABSTRACT

The discovery of antibiotics in the first half of the twentieth century has dramatically reduced mortality rates, which until then was a major cause of deaths. However the misuse of these drugs has led to the uncontrolled growth of bacterial resistance to antimicrobials. This study aimed to conduct a literature review on the different types of bacterial resistance to antibiotics and the pharmacist's role in controlling the rational use of antibiotics. The research was conducted in books and scientific papers in databases such as Science Direct, Pubmed and Scielo between 2004 and 2014. In this sense, the pharmacist plays a key role in preventing the inappropriate use of antimicrobials in pharmacies in the public or private health. So that actions to prevent bacterial resistance to be effective, the interaction of all health professionals is essential, with the main objective of preventing the spread and eradicate the resistant pathogen.

Words - keys: Anti-infective. Pharmaceutical care. Drug resistance microbial.

1. INTRODUÇÃO

Em 1900, antes da industrialização dos agentes antimicrobianos nos Estados Unidos, as três principais causas de morte eram tuberculose (11,3%), pneumonia (10,2%) e diarreia (8,1%). Com a descoberta dos agentes antimicrobianos foi possível diminuir os coeficientes de morbidade e mortalidade, representando um marco na história da medicina moderna, onde nenhum outro fármaco ou técnica cirúrgica obteve tanta influência na saúde da humanidade (1).

Alexander Fleming em 1928 observou em seu experimento uma área ao redor da colônia um bolor que inibia o crescimento da bactéria *Staphylococcus aureus*. Posteriormente o bolor foi identificado como *Penicillium notatum*, onde seu composto ativo (penicilina) tinha a capacidade de inibir outros microrganismos, sendo este mecanismo de inibição, chamado de antibiose. Paralelamente a essa descoberta um grupo de cientistas industriais alemães realizaram uma busca sistemática de substâncias químicas, onde em 1936, descobriram um composto com atividade antimicrobiano denominado Vermelho de prontossil (um corante contendo sulfanilamida). A eficiência da sulfa contra infecções bacterianas sistêmicas reacendeu sobre o uso da penicilina, sendo esta utilizada clinicamente por um grupo de cientistas da Universidade de Oxford, liderado por Howard Florey e Ernst Chain a partir da década de 40 (2).

Fleming ao descrever o primeiro antibiótico, descreveu também o fenômeno da resistência bacteriana, ao relatar em seu experimento uma bactéria do grupo colitifoide (enterobactérias) e o bacilo piocianico (*Pseudomonas aeruginosa*) apresentando a capacidade de resistir à ação antibacteriana da penicilina (3).

Da mesma forma que a população humana apresenta relativa resistência a doenças expostas previamente por muitas gerações, os microrganismos também adquirem resistência aos antimicrobianos, onde os sobreviventes expostos irracionalmente a um novo antibiótico, apresentam característica genética responsável por sua sobrevivência e devido à alta taxa de reprodução das bactérias em curto período, quase toda a população passa a ser resistente ao novo antimicrobiano. Esse fenômeno impõe graves restrições ao arsenal terapêutico disponível para o tratamento de infecções bacterianas, representando uma preocupação crescente a humanidade. Desta forma, a humanidade está frente a um grande desafio nos próximos anos, à busca da melhoria na racionalização no uso dos antimicrobianos (2,4-6).

Neste âmbito o farmacêutico junto com os demais profissionais de saúde tem a capacidade de desenvolver medidas preventivas às resistências microbianas, promovendo assistência farmacêutica e atuando na CCIH (Comissão de Controle de Infecção Hospitalar), visando prevenir a transmissão e propagação do patógeno resistente.

1.2. Principais Mecanismos de Ação das Drogas Antimicrobianas

Conhecer os mecanismos de ação dos agentes antimicrobianos permite entender seu grau de toxicidade e seletividade os patógenos, contribuindo para o seu uso racional.

1.2.1. Inibição da Síntese da Parede Celular

A parede celular das bactérias é constituída por uma rede de macromoléculas denominada de peptidoglicano fixadas por uma enzima denominada de PBP (Penicillin binding Protein). Os antimicrobianos inibidores da síntese da parede celular previnem a produção de peptidoglicanos intactos, promovendo o enfraquecimento da parede celular, causando lise da célula bacteriana. Atuando neste nível os antimicrobianos β -lactâmicos, a bacitracina e os glicopéptidos (2,7,8).

Os antimicrobianos β -lactâmicos impedem a reação de transpeptidação e inibem o crescimento do peptídeoglicano, interferindo no funcionamento de várias enzimas que participam da sua síntese final. Já os glicopeptídeos impedem a transferência da subunidade usada na adição de nova molécula ligando-se ao acil-D-alanil-D-alanina do pentapeptídeo. E a fosfomicina inibi a enzima piruvil-transferase, responsável pela ligação do N-acetil-glicosamina ao N-acetil-murâmico. (2,8,9).

1.2.2. Inibição da Síntese de Proteínas

A síntese proteica ocorre em todas as células, tanto nas procarióticas ou eucarióticas. As bactérias por serem procariontes são organelas celulares constituídos pelo ribossomo 70s (unidades 50s e 30s), onde o inibidor da síntese proteica liga-se de forma a inibir ou modificar a síntese proteica, interrompendo a sua multiplicação. São exemplo de antimicrobianos pertencente a esta classe os aminoglicosídeos, tetraciclínas, anfenicóis, macrólitos, lincosamida e oxazolinidonas (2,7,9).

3.2.3. Inibição da Replicação de Ácidos Nucleicos e da Transcrição

Representado pelas fluoroquinolonas e as rifampicinas, os inibidores da síntese de ácido nucleico interferem nos processos de replicação do DNA (ácido desoxirribonucleico) e transcrição das bactérias. A rifampicina é uma bactericida que se liga de maneira irreversível as RNA-polimerases, bloqueando a transcrição do DNA. Já os derivados quinolônicos inibi a ação das DNAGirases (enzima tetramérica composta de duas subunidades A e duas B) e a topoisomerase IV (enzima constituída de duas subunidades C e duas E), enzimas essas responsável pelo enrolamento e desenrolamento das moléculas de DNA, para permitir a replicação ou transcrição bacteriana. (2,7,8).

1.2.4. Dano à Membrana Plasmática

As polimixinas assemelham-se aos detergentes catiônicos, devido à presença, em sua molécula, de grupamentos básicos (NH_3^+) e uma cadeia lateral de ácidos graxo. Na membrana citoplasmática do microrganismo, o ácido graxo mergulha na sua parte lipídica e o grupamento básico permanece na superfície, causando dano à membrana plasmática alterando a sua permeabilidade, conseqüentemente resulta na perda de metabólitos indispensável à célula microbiano, como por exemplo, perda de cálcio e magnésio, acarretando na entrada de água na célula e sua eliminação (2,7-9).

3.2.5. Inibição da Síntese de Metabólitos Essenciais

A atividade enzimática específica dos microrganismos é inibida competitivamente por substâncias (antimetabólitos) semelhantes ao substrato da enzima. Como por exemplo, as sulfonamidas ou da sua combinação com o trimetroprima (9).

As sulfonamidas tem sua ação baseada na inibição competitiva da diidropteroato síntese (enzina bacteriana responsável pela integração do ácido para-aminobenzoico (PABA) ao diidropteróico difosfato), impedindo sua utilização na síntese do ácido fólico (ácido pteroilglutâmico). A trimetoprima é um fármaco que exerce um efeito sinérgico quando utilizado com uma sulfanamida. Trata-se de um inibidor competitivo potente e seletivo da diidrofolato redutase (enzima que reduz a diidrofolato a tetraidrofolato)

microbiana . Desta forma, os microrganismos que precisam sintetizar o seu próprio ácido fólico são sensíveis a esta classe (2,7-9).

2. METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão narrativa da literatura, que visou descrever e discutir a questão da resistência bacteriana e o papel do farmacêutico no controle do uso racional de antibióticos.

Para análise das publicações foi considerado como critério de inclusão, descrever a evolução histórica, mecanismos de resistência bacteriana aos antimicrobianos, abordar estratégias de prevenção e controle das resistências e o papel do farmacêutico inserido neste contexto.

2.1. Levantamento dos Dados

A pesquisa dos artigos, teses e dissertações foi realizada em bases de dados eletrônicos como PubMed (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), Scielo (Scientific Electronic Library OnLine), BDTD (Biblioteca Digital de Teses e Dissertações), DEDALUS (Banco de Dados Bibliográficos da USP). Também através de busca manual, por meio dos livros dispostos no acervo da Biblioteca da Faculdade de Juazeiro do Norte (FJN), efetuada pelos pesquisadores.

2.2. Pesquisa de Publicações

A pesquisa foi composta por toda a literatura relacionada ao tema de estudo, indexada nos bancos de dados mencionados e dos livros dispostos no acervo da Biblioteca da Faculdade de Juazeiro do Norte (FJN).

Quanto à amostra, os artigos foram selecionados a partir da variável de interesse, totalizando 33 fontes de pesquisa, publicados entre 2004 e 2014.

A seleção foi realizada a partir de leitura criteriosa dos artigos, teses e dissertações encontradas nas bases de dados, sendo selecionada apenas a literatura que atendia aos critérios de inclusão definidos neste estudo.

2.3. Análise dos Dados

Após a coleta dos dados, foi feita a leitura de todo material, onde principais informações foram compiladas. Posteriormente foi realizada uma análise das mesmas buscando estabelecer uma compreensão e ampliar o conhecimento sobre o tema pesquisado e elaboração da revisão narrativa da literatura.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O uso irracional de antimicrobianos já vem sendo descrita por vários anos. Em 1970, Scheckler e Bennet, observaram que 62% dos pacientes com indicação de antimicrobianos não apresentavam infecções. Para Kunin em 1973, 50% das prescrições de antimicrobianos não tinham indicação e Jogerst e Dippe, em 1981, concluiu que 59% das prescrições de antimicrobianos eram inadequadas (10).

A relação entre o uso indiscriminado dos antimicrobianos e o aumento das resistências bacterianas foi sistematicamente confirmada com o lançamento das diversas classes farmacológicas de antimicrobianos, onde as taxas de resistências são maiores em fármacos de maior consumo. Por exemplo, na Dinamarca observou-se um aumento no consumo de ciprofloxacino, de 0,13 doses diárias para uma população de 1000 habitantes em 2002, para 0,33 doses diárias para a mesma população em 2005, conseqüentemente observou-se durante o mesmo período uma elevação de 200% na incidência de resistência de *Escherichia coli* ao ciprofloxacino. Fenômeno este agravado pelo fato de que até 50% das prescrições de antimicrobianos foram desnecessárias (11).

Segundo consta em dados da OMS (2014) a resistência aos antimicrobianos deixou de ser uma ameaça e se transformou em realidade. Onde em seu primeiro relatório em escala mundial sobre as resistências aos antimicrobianos (Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance), destacou que "esta grave ameaça não é mais uma previsão e sim uma realidade em cada região do mundo, afeta a todos, independente da idade ou país de origem" (12).

Diversos fatores contribuem para o uso inadequado dos antimicrobianos, tais como, elevada quantidade de farmácias e drogarias, 82.204 no Brasil, número quatro vezes maior que a OMS recomenda, dificultando assim as inspeções pelos agentes sanitários, resultando ainda na venda de antimicrobianos sem prescrição médica; dúvida no diagnóstico entre

infecções bacterianas e infecções virais; ausência de Programas de Uso Racional de Antimicrobianos; erros na prescrição de antimicrobianos quanto a sua administração, interferindo na segurança do paciente e no desenvolvimento de resistência microbiana (10,13,14).

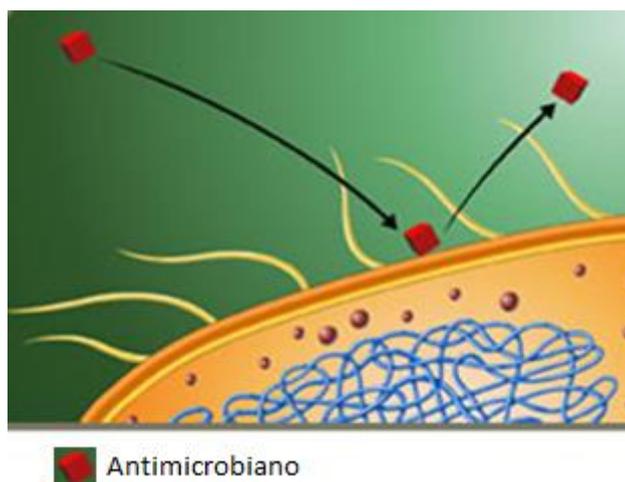
As resistências bacterianas podem ser intrínsecas, se o microrganismo obtiver características enzimáticas ou estruturais que levam à resistência a um determinado antimicrobiano, ou adquiridas por transmissão de material genético ou mutação (15).

O processo de aquisição de material genético entre bactérias é denominado de transferência horizontal de genes, onde possuem diversos elementos genéticos móveis (plasmídeos, transposons, sequências de inserção e integrons), fundamentais para a disseminação de genes de resistência aos antibióticos entre diferentes espécies. Este processo pode ocorrer por três mecanismos, por transformação (recebe partes de DNA presentes no meio, englobando no seu material genético as frações de DNA adquiridas), conjugação (células bacterianas entram em contato direto trocam pequenas porções de material genético) e transdução (os fagos transportam uma porção de DNA da bactéria destruída integrando-se ao DNA de uma nova bactéria) (8,16).

As mutações ocorrem quando acontece algum erro ou alteração na estrutura dos genes, durante a replicação, podendo se espontâneas ou induzidas (radiação, agentes alquilantes, hidroxilamina ou a presença de espécies reativas do oxigênio) (7,16). Portanto, as resistências adquiridas são classificadas em quatro grandes grupos:

Bloqueio da entrada da droga na célula: A inexistência, as mutações, a perda ou modificação de um canal de porina podem reduzir a entrada do fármaco na célula ou bloquear totalmente seu acesso ao espaço periplasmático e, em seguida, para o interior da célula (Figura 1) (9,17,18).

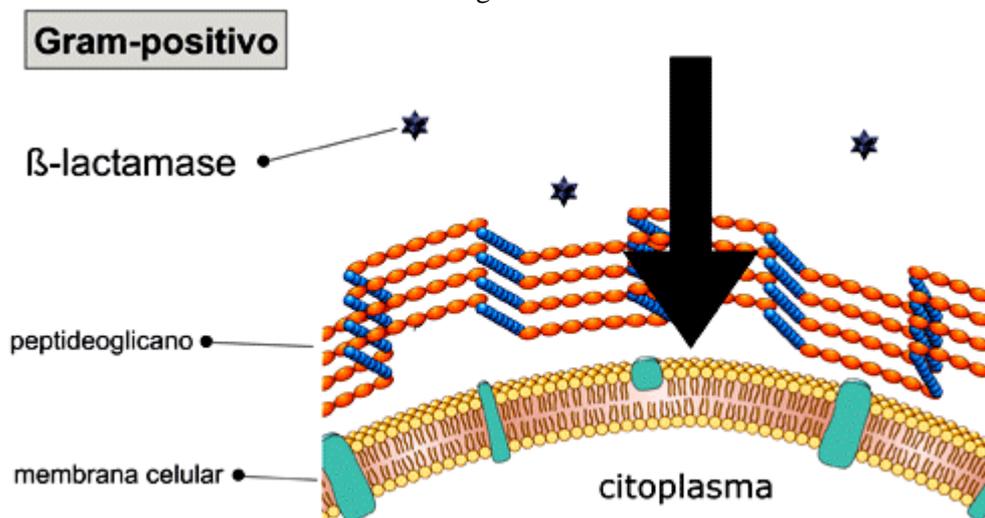
Figura 1: Representação bloqueio da entrada da droga na célula.

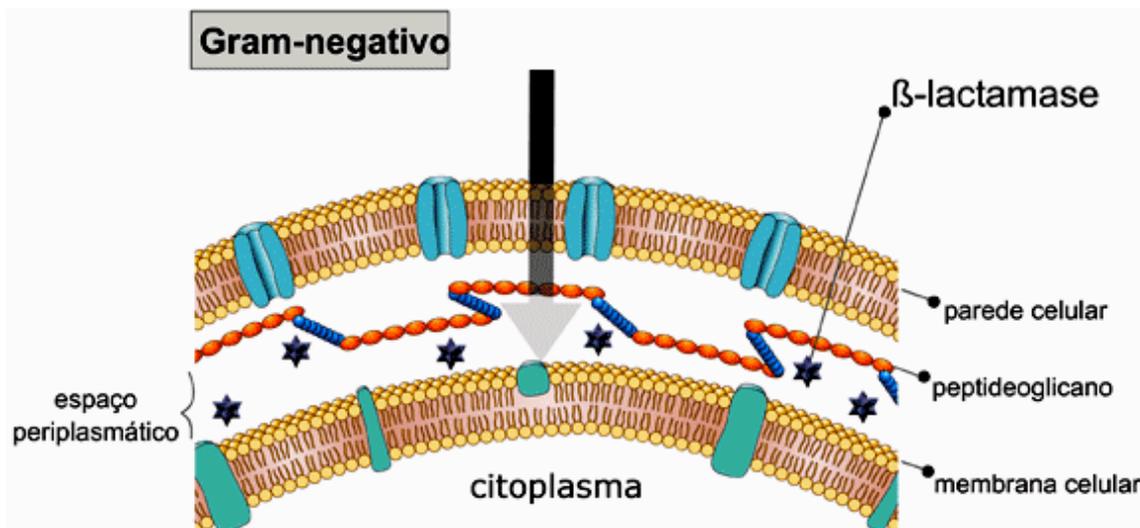


Fonte: ANVISA, 2007 (Adaptado pelo autor).

Destruição ou Inativação da Droga por Enzimas: A destruição ou inativação dos fármacos por enzimas é o mecanismo de resistência mais importante e comum. Onde as β -lactamases, enzima produzida pelas bactérias, catalisam a hidrólise da ligação amida do anel β -lactâmico, impossibilitando a sua ação por destruir o local que os antimicrobianos ligam-se às proteínas ligadoras de penicilina (PLPs). As β -lactamases são secretadas para o meio extracelular nas bactérias gram-positivas, sendo menos eficazes em comparação as gram-negativas que secretam a enzima β -lactamase estrategicamente no espaço periplasmático, consequentemente alcançam maiores concentrações agindo de modo mais eficaz sobre os antimicrobianos localizados neste espaço (Figura 2) (2,9,19,20).

Figura 2 - Representação ação do β -lactâmico sobre a bactéria gram-positiva e gram-negativa.

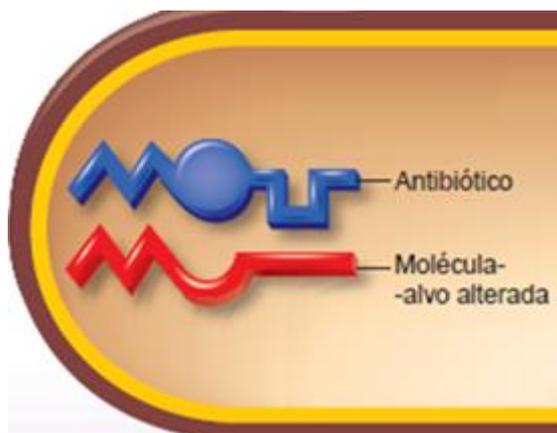




Fonte: ANVISA, 2007.

Alteração nos Sítios-alvo da Droga: Mecanismo caracterizado por diminuir ou neutralizar completamente a afinidade do fármaco ao seu alvo de ação, por alterar a estrutura do peptidoglicano, interferir na síntese de proteínas ou na síntese de DNA, sem que ocorra prejuízo às funções celulares do microrganismo (Figura 3) (7,9,19,21).

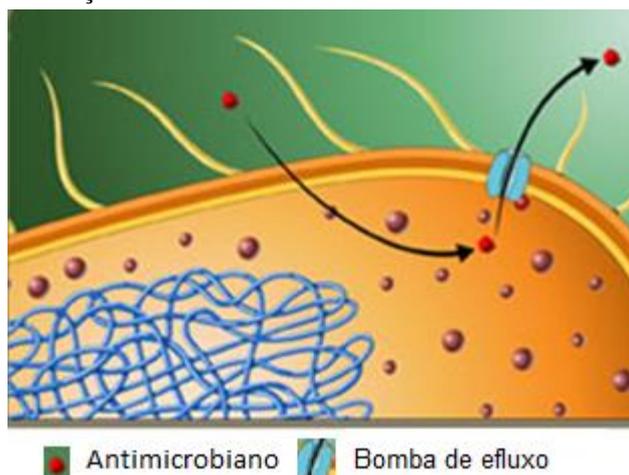
Figura 3 - Representação da alteração nos sítios-alvo da droga.



Fonte: Tortora, Funke & Case, 2012 (Adaptado pelo autor).

Efluxo Rápido (ejeção) Celular da Droga: Nesta resistência ocorre o transporte ativo dos antimicrobianos do meio intracelular para o meio extracelular, por meio de bombas de efluxos que são proteínas presente na membrana plasmática bacteriana (Figura 4) (2,17,21).

Figura 4 - Representação do mecanismo de resistência através das bombas de efluxo.



Fonte: ANVISA, 2007 (Adaptado pelo autor).

3.1. Papel do Farmacêutico em Farmácias e Drogarias no Controle do Uso Racional de Antimicrobianos.

O farmacêutico é um profissional diretamente envolvido na política do uso racional de medicamentos. Portanto, para que o farmacêutico moderno esteja preparado é fundamental ter atitudes e habilidades que permitam agregar-se à equipe de saúde e interagir com o paciente e a comunidade, de forma a educar sobre o uso adequado dos antimicrobianos, contribuindo para a melhoria da qualidade de vida, em especial no êxito farmacoterapêutico. Dentre as diversas atribuições do farmacêutico que atuam em farmácias e drogarias, destacam-se na prevenção do uso inadequado de antimicrobianos, avaliação da prescrição quando a ocorrência de erros e interações medicamentosas, prestar assistência farmacêutica através de ações de educação continuada, informando quanto ao modo de uso dos antimicrobianos, sobretudo alertando sobre a importância de sua administração no horário prescrito e condições de armazenamento adequado, informar ao Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (NOTIVISA) em casos de eventos adversos e queixas técnicas que comprometam o tratamento farmacoterapêutico e realizar treinamento contínuo aos funcionários sobre a dispensação de antimicrobianos somente com prescrição e de forma adequada (22-25).

O farmacêutico estando presente nas farmácias e drogarias têm a capacidade e o dever em informar e tomar decisões pautadas no conhecimento técnico-científico e na legislação vigente e assumir uma postura proativa na prática da dispensação, sem esperar sinais do paciente quanto à compreensão do seu tratamento (26,27).

3.2. Papel do Farmacêutico em uma Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) no Controle do Uso Racional de Antimicrobianos.

No Brasil, estima-se que 3% a 15% dos pacientes desenvolvem alguma infecção hospitalar, tornando-se um grave problema na saúde pública. Portanto em 06 de janeiro de 1997 entrou em vigor a Lei Federal 9431 a qual previa a obrigatoriedade da existência de uma Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), com objetivo de desenvolver ações para à redução máxima da incidência e da gravidade das infecções hospitalares. A CCIH é indispensável na prevenção da resistência bacteriana, pois são desenvolvidas ações com função de minimizar as infecções no ambiente hospitalar e conseqüentemente as resistências bacterianas. O farmacêutico como componente da CCIH é o profissional capacitado para avaliar as prescrições hospitalares, propor o uso racional dos antimicrobianos, elaborar juntamente com uma equipe multidisciplinar o Guia Farmacêutico, patronizado assim os antimicrobianos utilizados no hospital, realizar exames de identificação do agente infeccioso e sensibilidade dos antimicrobianos para a correta seleção do fármaco, praticar a atenção farmacêutica, oferecendo informações sobre a utilização dos medicamentos, estimular à terapia sequencial, elaborar relatórios de consumo e realizar treinamentos sistemáticos na prevenção da propagação do patógeno e sua correta eliminação do ambiente a equipe de saúde (28-30).

As infecções causadas por bactérias resistentes tem um impacto negativo nas finanças dos hospitais, pois eleva o tempo de internação, necessidade de antimicrobianos de última geração que são mais caros e conseqüentemente aumenta o risco de mortalidade. Na Europa, por exemplo, as resistências bacterianas aos antimicrobianos custam 9 bilhões de euros por ano e nos Estados Unidos (EUA) 4 a 5 bilhões de dólares (31,32).

No Hospital Instituto Dr. José Frota (IJF), localizado em Fortaleza – CE, foi realizado um estudo sobre o impacto da racionalização do uso de antimicrobianos em unidades de terapia intensiva, no período antes e depois da implantação de novas medidas de controle de antimicrobianos, adotadas pela unidade de farmácia, desenvolvendo atividades de assistência farmacêutica e uma CCIH atuante. Observou-se no período analisado um aumento no percentual de consumo da classe das cefalosporinas e penicilinas, porém com uma significativa diminuição no consumo dos aminoglicosídeos, carbapenêmicos e quinolonas, antimicrobianos de amplo espectro, que de acordo com alguns autores, são responsáveis por maiores índices de RAM (Reação Adversa a

Medicamentos) e causadores de resistência bacteriana quando usados de forma irracional (33).

4. CONCLUSÃO

Conhecer os mecanismos de resistência bacteriana aos antimicrobianos descritos anteriormente são fundamentais para compreendermos tal fenômeno e traçarmos estratégias de prevenção. Diversos fatores estão acelerando o processo de resistência bacteriana aos fármacos utilizados para o tratamento de infecções, tais como, o uso irracional dos antimicrobianos, o não cumprimento da prescrição, dúvida no diagnóstico, ausência de programas de uso racional de medicamentos e CCIH efetivos em hospitais.

Neste contexto, o farmacêutico tem a capacidade de desenvolver medidas, com o objetivo principal de prevenir a propagação do patógeno resistente, evitando desta forma o uso inadequado dos antimicrobianos, altas taxas de infecções hospitalares, mortalidades e aumento no tempo de internação, situações essas que podem vir a agravar a situação financeira dos hospitais e a todo sistema de saúde pública do país.

5. REFERÊNCIAS

1. Straub RO. **Psicologia da Saúde: Uma Abordagem Biopsicossocia.** 3. ed. Porto Alegre: Artmed; 2014. p. 2-25.
2. Tortora GJ, Funke BR, Case CL. **Microbiologia.** 10^a ed. Porto Alegre: Artmed. 2012.
3. Drago L. **Epidemiology and mechanisms of resistance: clinical and environmental impact.** Le Infezioni in Medicina : Infez Med. 2007; 15(Suppl-2): 6-12.
4. Brito MA, Cordeiro BC. **Necessidade de novos antibióticos.** J. Bras. Patol. Med. Lab. 2012; 48(4): 247-249. DOI: 10.1590/S1676-24442012000400002.
5. Wannmacher L. **Uso racional de antidepressivos.** In: BRASIL. Ministério da Saúde. Uso Racional de Medicamentos: temas selecionados. Brasília: Ministério da Saúde, 2004. p. 83-90.

6. Weckx L. **Antibióticos: do uso ao abuso.** Braz. j. otorhinolaryngol. 2012; 78(2): 2-2. DOI: 10.1590/S1808-86942012000200001.
7. Baptista MGF. **Mecanismos de Resistência aos Antibióticos** [Tese]. Lisboa: Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia. 2013.
8. Trabulsi LR, Alterthum F. **Microbiologia.** 5ª ed. Rio de Janeiro: Atheneu. 2008.
9. Goodman LS, Gilman AG. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica.** 12ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill. 2012.
10. Mota LM, Vilar FC, Dias LBA, Nunes TF, Moriguti JC. **Uso racional de antimicrobianos.** Medicina (Ribeirão Preto). 2010; 43(2): 164-72. DOI: 10.11606/issn.2176-7262.v43i2p164-172.
11. Zimerman RA. **Uso indiscriminado de antimicrobianos e resistência microbiana.** In: BRASIL. Ministério da Saúde. **Uso Racional de Medicamentos: temas selecionados.** Brasília: Ministério da Saúde, 2012. p. 21-30.
12. OMS. **Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance.** Genebra, Suíça: Organização Mundial da Saúde. 2014.
13. Novaretti MCZ, Aquino S, Piscopo MR. **Controle De Vendas De Antibióticos No Brasil.** RASM. 2014; 4(2): 25-39.
14. Marques TC. et al. **Erros de administração de antimicrobianos identificados em estudo.** Rev. Bras. Cienc. Farm. 2008; 44(2): 305-14. DOI: 10.1590/S1516-93322008000200016.
15. Steel HC, Cockeran R, Anderson R, Feldman C. **Overview of Community-Acquired Pneumonia and the Role of Inflammatory Mechanisms in the**

- Immunopathogenesis of Severe Pneumococcal Disease.** Mediators of Inflammation. 2013; 1-18. DOI: 10.1155/2013/490346.
16. Cherobim MD. **Atividade in vitro e in vivo dos peptídeos Pa-MAP 1.5 e Pa-MAP 1.9 derivados de Pleuronectes americanus contra Klebsiella pneumoniae ATCC 13883** [Dissertação]. Brasília: Instituto de Ciências Biológicas, da Universidade de Brasília. 2014.
17. Declour A. **Outer Membrane Permeability and Antibiotic Resistance.** National Institutes of Health. 2009; 1749 (5): 808-16. DOI: 10.1016/j.bbapap.2008.11.005.
18. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resistência Microbiana.** 2007. Disponível em http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controlere/rede_rm/cursos/rm_controlere/opas_web/modulo3/mecanismos.htm, acessado em 18 de março de 2015.
19. Dzidic S, Suskovic J, Kos B. **Antibiotic resistance Mechanisms in Bacteria: Biochemical and Genetic Aspects.** J. Food Technol. 2008; 46(11): 11-21.
20. Antonio NS, Oliveira AC, Canesini R, Rocha JR. **Mecanismos de resistência bacteriana.** Rev. Cient. Elet. Med. Vet. 2009; 12(7): 1-4.
21. Oliveira KR, Munaretto P. Uso Racional de antibióticos: **Responsabilidade de prescritores, usuários e dispensadores.** Rev. Contexto Saúde. 2010; 18(9): 43-51.
22. Scarcela, MAA, Munniz JWA, Cirqueira JZ. **Investigação do uso indiscriminado de amoxicilina em crianças na faixa etária de 2 a 10 anos.** Cenarium Farmacêutico. 2011; 4(4): 1-27.
23. Silva EU. **A importância do controle da prescrição de antimicrobianos em hospitais para melhoria da qualidade, redução dos custos e controle da resistência bacteriana.** Prática Hospitalar. 2008; 10(57): 101-6.

24. Oliveira AB, Oyakawa CN, Miguel MD, Zanin SMW, Montrucchio DP. **Obstáculos da atenção farmacêutica no Brasil.** Rev. Bras. Cienc. Farm. 2005; 41(4): 409-413. DOI: 10.1590/S1516-93322005000400002.
25. Gurgel TC, Carvalho WS. **A Assistência Farmacêutica e o Aumento da Resistência Bacteriana aos Antimicrobianos.** Lat. Am. J. Pharm. 2008; 27(1): 118-23.
26. Declour A. **Outer Membrane Permeability and Antibiotic Resistance.** Biochim Biophys Acta. 2009; 1794(5): 808-16. DOI: 10.1016 /j.bbapap. 2008.11.005.
27. Abrantes PM, Magalhaes SMS, Acurcio FA, Sakurai E. **Avaliação da qualidade das prescrições de antimicrobianos dispensadas em unidades públicas de saúde de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2002.** Cad. Saúde Pública. 2007; 23(1): 95-104. DOI: 10.1590/S0102-311X2007000100011.
28. OPAS. **Coordenação Geral de Laboratórios de Saúde Pública – CGLAB/SVS/MS e Disciplina de Infectologia da Universidade Federal de São Paulo.** Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde. 2008.
29. Giarola LB, Baratieri T, Costa AM, Bedendo J, Marcon SS, Waidman MAP. **Infecção hospitalar na perspectiva dos profissionais de enfermagem: Um estudo bibliográfico.** Cogitare Enferm. 2012; 17(1): 151-7. DOI: 10.5380 /ce.v17i1.26390.
30. BRASIL. Presidência da Republica. **Lei 9.431, de 6 de Janeiro de 1997.** Dispõe sobre a obrigatoriedade da manutenção de programa de controle de infecções hospitalares pelos hospitais do país. Brasília, 1997.
31. Gottlieb T, Nimmo GR. **Antibiotic resistance is an emerging threat to public health: an urgent call to action at the Antimicrobial Resistance Summit.** Med J Aust. 2011; 194(6):281-3.
32. Christensen CM, Grossman JH, Hwang J. **Inovação na gestão da saúde: a receita para reduzir custos e aumentar qualidade.** Porto Alegre: Bookman. 2009.

33. Fernandes IDQ, Sousa HFD, Brito MAMD, Tavares SN, Matos VCD, Souza MDOBD. **Impacto farmacoeconômico da racionalização do uso de antimicrobianos em unidades de terapia intensiva.** Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde. 2012; 3(4): 10-4.