

UNIVERSIDADE LUSÓFONA DE HUMANIDADES E TECNOLOGIAS

FACULDADE CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS DA SAÚDE



MECANISMOS DE RESISTÊNCIA A ANTIBIÓTICOS

BRUNO ALEXANDRE MARTINS GUERREIRO CASTANHEIRA

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

LISBOA

2013

UNIVERSIDADE LUSÓFONA DE HUMANIDADES E TECNOLOGIAS

FACULDADE CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS DA SAÚDE



MECANISMOS DE RESISTÊNCIA A ANTIBIÓTICOS

BRUNO ALEXANDRE MARTINS GUERREIRO CASTANHEIRA

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

ORIENTADORA: PROF. DOUTORA MARIA JOÃO SIMÕES

LISBOA

2013

“While it may seem amusing at first, this is really a very serious issue. The more people do their part to control the spread of infections, the less we have to use antibiotics, which lose their potency over time as bacteria develop resistance to them”.

Judy Daly

Agradecimentos

Agradeço à Dr^a Helena Farinha do Hospital Egas Moniz e à Dr^a Maria Amélia Jardim Gonçalves da Farmácia Central Parque pela oportunidade de realização dos estágios e por toda a ajuda prestada na conclusão da tese.

Agradeço igualmente à minha orientadora, Professora Dr^a. Maria João Simões pelo seu apoio e sugestões que foram fundamentais para a conclusão deste trabalho.

Um agradecimento muito especial a todos os amigos e colegas presentes ao longo destes cinco anos de curso, que foram cruciais para a conclusão do mesmo.

Agradeço aos meus pais por me terem dado a possibilidade de tirar o curso, pelo apoio incondicional e coragem que sempre me deram nos momentos mais difíceis da minha carreira académica, sem eles não teria chegado aqui!

Resumo

Os antibióticos são usados com o intuito de prevenir ou tratar uma infecção bacteriana. No entanto, o seu uso abusivo favorece a seleção de estirpes resistentes, contribuindo para o aumento das populações resistentes.

Os mecanismos de resistência bacterianos são geralmente adquiridos, por transferência de genes entre estirpes bacterianas promovida por plasmídeos, fagos ou elementos transponíveis. Também podem ocorrer por mutação do ADN, no entanto este mecanismo genético é pouco representativo. A aquisição de novos mecanismos de resistência diminui ou inibe a acção do antibiótico.

Por outro lado a bactéria também apresenta uma resistência intrínseca a algumas bactérias ou seja uma resistência natural, onde os genes de resistência existem no genoma da estirpe selvagem e são transmitidos às gerações seguintes no código genético.

São exemplos destas resistências a alteração da permeabilidade na membrana da bactéria, as bombas de efluxo, a produção enzimática e a alteração do local de acção na bactéria.

A resistência das bactérias aos antibioticos é um problema mundial sério, que coloca em risco a saúde pública. Organizações internacionais como a OMS têm criado nos últimos anos *guidelines* com o objectivo de diminuir as resistências das bactérias aos antibióticos. É fundamental uma participação activa de todos os profissionais de saúde no sentido de melhorar a prescrição e dispensa de antibióticos.

Siglas e Acrónimos

AAC – Aminoglicosídeo acetiltransferase

ADN - Ácido desoxirribonucleico

ANT – Aminoglicosídeo nucleotidil-transferase

APH- Aminoglicosídeo fosfotransferase

ARN – Ácido ribonucleico

ARNm – Ácido ribonucleico mensageiro

ARNr – Ácido ribonucleico ribossomal

ARNt – Ácido ribonucleico de transferência

ATB – Antibióticos

CAT – Cloranfenicol acetiltransferase

Ca²⁺ - Ião cálcio

C.E. – Comissão Europeia

DHFR - Dihidrofolato redutase

DHPS - Dihidropteroato sintase

EARSS - European Antimicrobial Resistance Surveillance

EID - Endocardite infecciosa lado Direito

Gram(+) – Gram-positivo

Gram(-) – Gram-negativo

ICPTM - Infecções complicadas da pele e tecidos moles

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

INSA – Instituto Nacional de Saúde Drº Ricardo Jorge

I.R – Infecção respiratória

IS - Sequências de inserção

LNR-RA - Laboratório Nacional de Referência das Resistências aos Antimicrobianos

LPS - Lipopolissacarídeos

MDR – Multi-drug resistance

MFS – Major facility family

Mg²⁺ - Ião magnésio

MLB_s – Macrólidos, Lincosamida e Estreptogramina B

MRSA – Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

NADPH - Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate

OMS – Organização Mundial de Saúde

PABA – Ácido para-aminobenzóico

PBPs - Penicillin binding proteins

Tn – Transposição

VRE – Vancomycin-resistant *Enterococcus*

VRSA - Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*

16S – Fração 16 do ARNr

30S – Sub-unidade 30 do ribossoma

50S - Sub-unidade 50 do ribossoma

ÍNDICE

Resumo	I
Siglas e Acrónimos	II
Índice de Tabelas	VIII
Índice de Figuras	VIII
I. Introdução	1
II. Resistência Bacteriana	
1. Mecanismos de Resistência Bacteriana.....	3
1.1. Bombas de Efluxo	3
1.2. Alteração da Permeabilidade	3
1.3. Produção Enzimática	3
1.4. Alteração Genética do Alvo	4
2. Resistência Intrínseca	4
3. Mecanismos de Aquisição de genes	4
2.1. Conjugação.....	5
2.2. Transformação	5
2.3. Transdução	5
2.4. Mutação	6
2.5. Transposição	6
III. Famílias dos Antibacterianos	7
1. Inibidores da Parede Celular	8
1.1. β -lactâmicos	9
1.1.1. Penicilinas	9
1.1.1.1. Benzilpenicilinas e fenoximetil-penicilina	10
1.1.1.2. Aminopenicilinas	11
1.1.1.3. Isoxazolilpenicilinas	11
1.1.1.4. Penicilinas anti-Pseudomonas	11
1.1.1.5. Amidinopenicilinas	11

1.1.2. Cefalosporinas	
1.1.2.1. Cefalosporinas de 1º Geração	12
1.1.2.2. Cefalosporinas de 2º Geração	12
1.1.2.3. Cefalosporinas de 3º Geração	13
1.1.2.4. Cefalosporinas de 4º Geração	13
1.1.3. Carbapenemos	13
1.1.4. Monobactams	14
1.2 Associações de Penicilinas com Inibidores das β -lactamases	14
1.3 Glicopéptideos	14
1.4 Bacitracina	15
2. Inibidores da Síntese da Membrana Plasmática	15
2.1. Polimixinas	15
2.2. Daptomicina	16
3. Inibidores da Síntese Proteica	17
3.1 Aminoglicosídeos	17
3.2. Tetraciclinas	18
3.3. Cloranfenicol	19
3.4. Macrólidos	19
3.5. Clindamicina	20
3.6. Linezolida	20
4. Inibidores da Síntese de Ácido Nucleico	21
4.1. Quinolonas	21
4.2. Rifampicina	22
4.3. Metronidazol	22
5. Inibidores dos Processos Metabólicos	23
IV. Mecanismos de Resistência Bacteriana e Famílias de Antibióticos	24
1. Mecanismos de Resistência a Antibióticos β -lactâmicos	24
1.1. Alteração das PBP	24
1.2. Produção Enzimática	24
1.3. Alteração da Permeabilidade	24
1.4. Bombas de Efluxo	25

2. Mecanismos de Resistência à Bacitracina	25
2.1. Bombas de Efluxo	25
3. Mecanismos de Resistência aos Glicopeptídeos	25
3.1. Alteração das PBP	25
4. Mecanismos de Resistência à Polimixina	26
4.1. Alteração na Membrana	26
5. Mecanismos de Resistência à Daptomicina	
5.1. Alteração na Membrana	26
6. Mecanismos de Resistência aos Aminoglicosídeos	26
6.1. Alteração do Alvo	27
6.2. Alteração da Permeabilidade	27
6.3. Produção Enzimática	27
7. Mecanismos de Resistência às Tetraciclina	27
7.1. Alteração do Alvo	27
7.2. Alteração da Permeabilidade	27
7.3. Produção Enzimática	28
7.4. Bombas de Efluxo	28
8. Mecanismos de Resistência ao Cloranfenicol	
8.1. Produção Enzimática	28
8.2. Alteração da Permeabilidade	28
8.3. Bombas de Efluxo e Alteração do Alvo	28
9. Mecanismos de Resistência aos Macrólidos e Lincosamidas	29
9.1. Alteração do Alvo	29
9.2. Bombas de Efluxo	29
9.3. Produção Enzimática	29
9.4. Alteração da Permeabilidade	30
10. Mecanismos de Resistência à Linezolida	30
10.1. Alteração do Alvo	30
11. Mecanismos de Resistência às Quinolonas	30
11.1. Alteração do Alvo	31
11.2. Alteração da Permeabilidade	31

Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
Mecanismos de Resistência a Antibióticos

11.3. Protecção do Alvo	31
11.4. Produção Enzimática	31
11.5. Bombas de Efluxo	32
12. Mecanismos de Resistência Rifampicina	32
12.1. Alteração do Alvo	32
13. Mecanismos de Resistência Metronidazol	32
13.1. Produção Enzimática	32
14. Mecanismos de Resistência Sulfonamidas	33
14.1. Alteração do Alvo	33
14.2. Produção Enzimática	33
14.3. Alteração da Permeabilidade	33
IV. Discussão e Conclusão	34
V. Bibliografia	38

Índice de Tabelas

Tabela 1: Famílias de Antibióticos e os seus locais de acção	7
Tabela 2: Antibióticos Inibidores da Síntese da Parede Celular	8
Tabela 3: Espectro de acção das benzilpenicilanas e fenoximetil-penicilina	10
Tabela 4: Antibióticos Inibidores da Síntese da Membrana Plasmática	15
Tabela 5: Antibióticos Inibidores da Síntese Proteica	17
Tabela 6: Antibióticos Inibidores da Síntese do Ácido Nucleico	21
Tabela 7: Antibióticos Inibidores dos Processos Metabólicos	23

Índice de Figuras

Figura1: Mecanismos de Resistência Bacteriana	3
Figura 2: Transferência de genes por Conjugação	5
Figura 3: Transferência de genes por Transformação	5
Figura 4: Transferência de genes por Transdução	5
Figura 5: Principais modos de acção dos antibióticos sobre as bactérias	7
Figura 6: Mecanismo de acção da Sulfametoxazole e trimetropim	23

I. Introdução

Os antibióticos ou antibacterianos são substâncias químicas, naturais ou sintéticas, com capacidade de impedir a multiplicação bacteriana (bacteriostático) ou de as destruir (bactericidas), desejavelmente sem qualquer tipo de efeitos tóxicos para o homem (1).

Desde a descoberta da primeira substância com actividade bactericida, a Penicilina em 1929, que os antibióticos têm sido amplamente prescritos para a profilaxia e tratamento de doenças infecciosas em todo o mundo. A sua utilização tem sido vantajosa e quando prescritos e tomados corretamente, apresentam enormes benefícios para o paciente (2).

Considera-se que uma bactéria é resistente a um ou vários antibióticos (ATBs), quando este perde a capacidade de controlar o crescimento bacteriano (1), (3).

O agravamento do nível de resistências a este grupo farmacológico deve-se à sua utilização excessiva e muitas vezes errónea praticada ao longo de décadas (1), (2). O uso indiscriminado permitiu que os microrganismos se conseguissem adaptar, por mecanismos de aquisição e transferência de genes de resistência aos antibióticos presentes em plasmídeos e transposões, diminuindo a eficácia dos ATB (2). São exemplos disso *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA), enterococos resistentes à vancomicina (VRE), e bactérias de Gram negativo (-) produtoras de beta-lactamases (1), (4).

Não só bactérias mas vírus, fungos e parasitas são já actualmente resistentes a uma grande parte dos fármacos anti-infecciosos (2). Esta situação agrava-se com o aparecimento de novas estirpes de bactérias resistentes a vários antibióticos em simultâneo designadas por multi-resistentes ou MDR (4), (5).

As infeções causadas por microrganismos resistentes tendem a responder cada vez menos à terapêutica, resultando em tratamentos mais longos, com custos mais elevados, e maior risco de morte. Por outro lado o prolongamento da doença aumenta o risco de contágio e o desenvolvimento de multi-resistências.

Vivemos num tempo em que a ineficácia dos mais recentes antibacterianos resultante do aparecimento de cada vez mais bactérias multi-resistentes, a incapacidade das indústrias farmacêuticas introduzirem no mercado novas moléculas, fazem com que muitas doenças infecciosas se possam tornar intratáveis (1), (6).

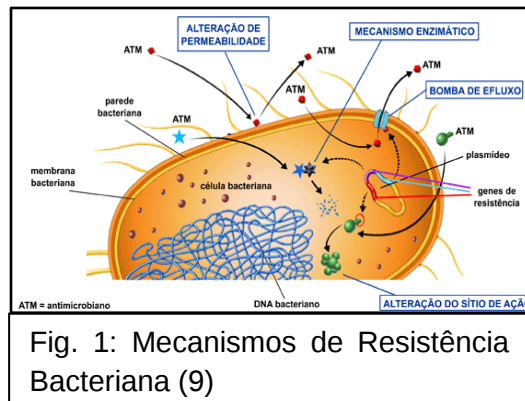
Por estas razões considera-se a resistência bacteriana uma preocupação, sendo o seu controlo um desafio global para todos os profissionais de saúde, motivo pela qual este tema foi escolhido para ser desenvolvido.

Nesta monografia sobre os mecanismos de resistência bacteriana aos antibióticos, e por forma a melhor se compreender as estratégias utilizadas pelas bactérias para se “protegerem” da actividade dos antibióticos, serão descritas as famílias de antibióticos existentes no mercado Português, referindo e explicitando os seus mecanismos de acção e espectro de actividade. Finalmente analisar-se-ão os mecanismos de resistência relativamente a cada família ou subgrupos de antibióticos, com referência às bactérias mais problemáticas, ou multirresistentes. Numa apreciação final serão referidas os actuais problemas e as perspectivas futuras relativamente ao uso abusivo dos antibióticos.

II. Resistência Bacteriana

O controlo das resistências bacterianas aos antibióticos, resultado da utilização excessiva e errónea dos antibióticos ao longo de décadas, é um dos grandes desafios no presente século (1), (2).

Os mecanismos de resistência bacterianos são um fenómeno que pode ser intrínseco (ou natural) ou adquirido. Ocorrem por alteração da permeabilidade, acção enzimática, bombas de efluxo e alteração genética do alvo (7), (8).



1. Mecanismos de Resistência Bacteriana

- 1.1. Bombas de Efluxo

As bombas de efluxo são um dos tipos de resistência bacteriana que resulta da actividade de proteínas que promovem o efluxo do antibiótico do meio intracelular para o meio extracelular, observando-se uma diminuição da sua concentração no interior da célula. Este processo é feito por transporte activo ou seja com gasto energético (4), (10).

- 1.2. Alteração da Permeabilidade

Esta resistência encontra-se associada a bactérias Gram – que, ao contrário das Gram +, apresentam membrana externa. As porinas existentes na membrana das Gram – são um canal para a entrada de nutrientes e outros elementos como os antibióticos, para o interior da célula. Modificações genéticas nestas proteínas diminuem a entrada do fármaco no interior da bactéria promovendo a resistência a antibióticos (11), (12).

- 1.3. Produção Enzimática

Muitas bactérias produzem enzimas que têm a capacidade de inactivar os antibióticos. Dois dos grupos enzimáticos com grande dispersão entre bactérias são o das β -lactamases, como as penicilases, cefalosporinases e carbapenemases, responsáveis pela inactivação da maioria dos ATB β -lactâmicos, e o grupo composto pelas enzimas N-acetiltransferases (AAC), O-nucleotidil-transferases (ANT) e O-fosfotransferases (APH), que são responsáveis pela inactivação dos aminoglicosídeos (12).

- 1.4. Alteração Genética do Alvo

A alteração genética do alvo pode ser resultado da aquisição de genes ou de uma mutação. Desta forma ocorre uma alteração do alvo original, isto é, local de ligação do antibiótico à bactéria, impossibilitando deste modo a ligação do fármaco ao local de acção (11), (12).

2. Resistência Intrínseca

A resistência intrínseca é uma capacidade inata de determinada espécie bacteriana resistir ao ATB. O antibiótico pode não penetrar na membrana celular devido à dimensão da molécula ou os genes que codificam para os vários mecanismos de resistência existem no código genético da estirpe selvagem. Este é um tipo de resistência apenas transmitido verticalmente que também pode ser denominado de resistência natural (7), (8).

Exemplo do género *Klebsiella* que são naturalmente resistentes à ampicilina por produção de β -lactamases. Quer isto dizer que sabe-se previamente que o tratamento com ampicilina para *Klebsiella* spp não surgem qualquer efeito uma vez que possuem genes de resistência à ampicilina provenientes da sua estirpe selvagem (7), (8).

Na instituição de terapêutica empírica é pois fundamental conhecer as resistências intrínsecas do agente patogénico, de modo a escolher o tratamento mais eficaz e adequado com base no provável diagnóstico clínico.

3. Mecanismos de Aquisição de Genes

A resistência adquirida resulta da aquisição de material genético como resultado de uma transferência horizontal de genes de resistência, por mecanismos de conjugação, transformação e transdução. A transferência horizontal é um processo que envolve elementos genéticos móveis como plasmídeos, fagos transdutores e elementos transponíveis como transposões e sequências de inserção. Este tipo de transferência horizontal de material genético é sempre feito para outra célula que não a descendente. No entanto a bactéria descendente de uma célula alterada vai possuir os novos genes de resistência adquiridos (11).

Numa minoria dos casos esta resistência também pode ser adquirida por mutação do ADN (13).

- 3.1. Conjugação

A conjugação é um processo de transferência de material genético unidirecional, por contacto directo entre 2 células, a dadora ou F+ e a receptora F- (11), (14), (15).

O contacto é mediado pelo pili, enquanto as enzimas de restrição como a endonuclease presentes nas bactérias F+ clivam uma sequência específica de ADN plasmídico. Depois de a transferência ser feita na célula F+ é sintetizada a cadeia complementar do ADN plasmídico transferido, enquanto a célula F- sintetiza apenas a cadeia complementar. O género *Enterococos* e os bacilos Gram - adquirem genes de resistência principalmente por conjugação (11), (14), (15).

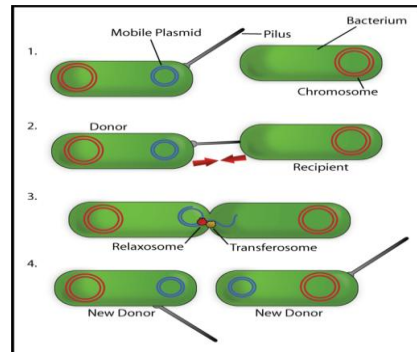


Fig. 2: Transferência de genes por conjugação.
Fonte: (16)

- 3.2. Transformação

Neste processo a célula receptora tem receptores membranares que captam fragmentos de DNA presentes no meio, como resultado da lise de uma célula morta e recombina-os com o seu ADN (11), (14), (17).

As células capazes de realizar este processo designam-se de competentes (14), (17). *Pneumococci* e *Neisseria* são exemplo de bactérias que podem adquirir genes de resistência por este mecanismo (11).

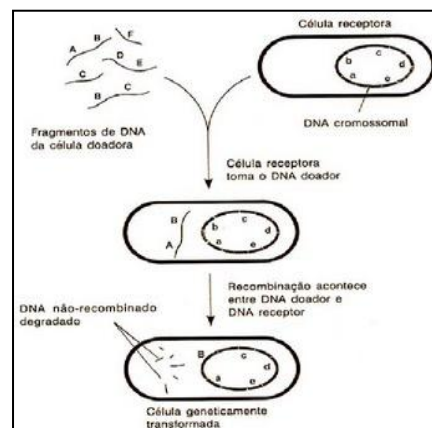


Fig. 3: Transferência de genes por Transformação (18)

- 3.3. Transdução

Este mecanismo de aquisição de material genético é mediado por fagos ou bacteriófagos, que são vírus capazes de infectar bactérias (11), (14).

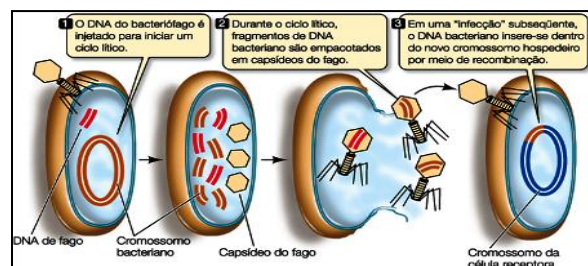


Fig. 4: Transferência de genes por Transdução (19)

O fago liga-se a receptores específicos da célula receptora e liberta o ADN no seu interior para iniciar o ciclo lítico. Durante o ciclo o ADN bacteriano é fragmentado e alguns fragmentos são encapsidados na cápsula viral. Após alguns ciclos de replicação estes novos fagos provocam a lise celular e ficam livres no meio para infectar outras bactérias (11), (14).

- 3.4. Mutação

As mutações são um mecanismo que podem dar origem à resistência bacteriana e contribuem para o aumento da variabilidade genética. No entanto são raras de acontecer quando comparadas com a transferência horizontal de genes (13), (20).

Podem ocorrer de maneira espontânea ou induzida. As espontâneas resultam da alteração, inserção ou remoção de bases, enquanto a mutação induzida ocorre por acção de agentes químicos ou radiações (20). As mutações também ocorrem por rearranjos cromossómicos nomeadamente por duplicação, deleção, translocação e inversão (20).

- 3.5. Transposição

Os elementos genéticos transponíveis são segmentos de ADN, com mobilidade aleatória permitindo mover-se entre sequências de bases. Os principais são as sequências de inserção (IS) e os transposões (Tn) (11), (14), (21).

As IS são pequenas frações de ADN que codificam enzimas funcionais para a recombinação e têm nos seus terminais sequências repetidas responsáveis pela transposição. Não promovem resistência mas funcionam como local de ligação de elementos de resistência como plasmídeos ou transposões. Os transposões são estruturalmente semelhantes as IS mas têm a capacidade de se mover entre plasmídeos e cromossomas podendo facilmente tornar o fármaco resistente ou muitas vezes multi-resistente. Muitos genes de resistência a antibióticos encontram-se em transposões (11), (14), (21).

Para uma melhor compreensão dos mecanismos de resistência bacterianos, será apresentado no capítulo III, os diversos grupos de antibióticos, fazendo referência aos seus mecanismos de acção, espectro de actividade e indicação terapêutica.

III. Famílias dos Antibacterianos

Em 1928 Alexander Fleming fez uma descoberta importante na área farmacológica, ao verificar a inibição de uma cultura bacteriana de *Staphylococcus aureus* pela acção do fungo *Penicillium Notatum*. Surgiu assim a Penicilina que algumas décadas depois passou a ser produzida em escala industrial, inaugurando uma nova era para a medicina, denominada a “era dos antibióticos” (1).

Os antibióticos podem ser classificados segundo o seu mecanismo de acção, ou seja, sobre o local da bactéria onde é exercido o seu efeito antibacteriano, como se pode verificar abaixo na figura 5 e na Tabela 1.

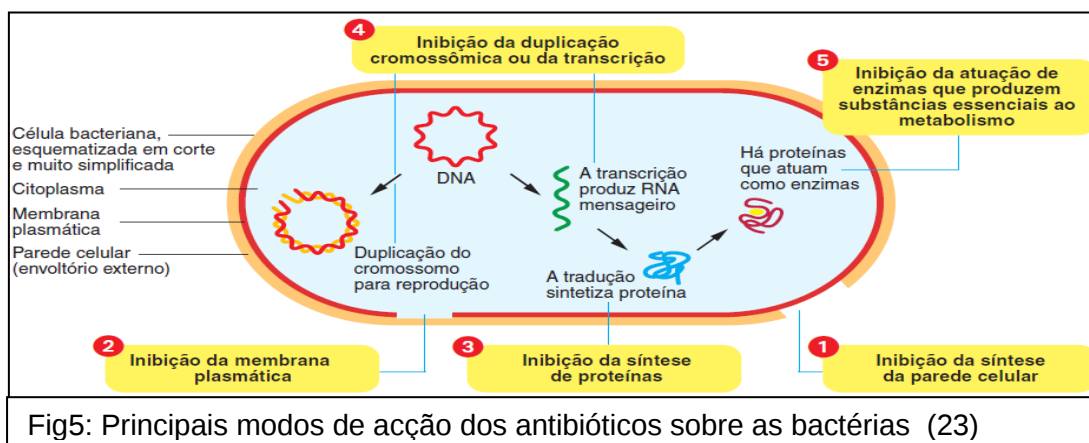


Tabela.1: Famílias de Antibióticos e os seus locais de acção (24)

(1) Inibidores da Parede Celular	(2) Inibidores da Membrana Plasmática	(3) Inibidores da Síntese Proteica	(4) Inibidores da Síntese de Ácidos Nucleicos	(5) Inibidores dos Processos Metabólicos
B -lactâmicos	Polimixinas	Aminoglicosídeos	Rifampicina	Sulfonamidas
Bacitracina	Daptomicina	Tetraciclina	Metronidazol	
Glicopetídeos		Cloranfenicol	Quinolonas	
		Macrólidos		

1. Inibidores da Parede Celular

A acção farmacológica destes antibióticos relaciona-se com a inibição da síntese de um dos constituintes da parede celular das bactérias, designada por peptidoglicano. Na tabela 2 é possível verificar os diversos antibióticos que inactivam a parede celular da bactéria.

Tabela 2 – Antibióticos Inibidores da Síntese da Parede Celular (24)

Grupo	Classe	Fármaco	Espectro acção
β - lactâmicos	Penicilinas	Benzilpenicilinas Fenoximetil-penicilina	Bactérias Gram + e Gram -, anaeróbios
		Aminopenicilinas	Bactérias Gram + e Gram -
		Isoxazolilpenicilinas	Bactérias Gram + e Gram -
		Penicilinas anti-Pseudomonas	Bactérias Gram +, Gram - e anaeróbios
		Amidinopenicilinas	Bactérias Gram -
	Cefalosporinas	1ª Geração	Bactérias Gram + e Gram -
		2ª Geração	Bactérias Gram +, Gram - e anaeróbios
		3ª Geração	Bactérias Gram +, Gram - e anaeróbios
		4ª Geração	Bactérias Gram + e Gram - e anaeróbios
	Carbapenemes	Aztreonam	Bactérias Gram +, Gram - e Anaeróbios
	Monobactamos	Imipenem e Meropenem	Bacterias Aeróbios Gram -
		Bacitracina	Bactérias Gram +
Glicopeptídeos		Vancomicina	Bactéria Gram +
		Teicoplanina	

▪ 1.1. β -lactâmicos

Os β -lactâmicos são a classe de ATB mais prescrita em todo o mundo e possuem em comum na sua estrutura o anel β -lactâmico. Fazem parte deste grupo 4 grandes sub-grupos: Penicilinas, Cefalosporinas, Carbapenemes e Monobactamos (11).

O mecanismo de acção interfere com a síntese do peptidoglicano que é responsável por manter a integridade da parede bacteriana. No caso das bactérias Gram -, o antibiótico deve conseguir penetrar através das porinas presentes na membrana externa da parede celular e ligar-se a receptores proteicos bacterianos designados por PBPs (Penicillin Binding Proteins) ou transpeptidase e conseguir inactivá-las. Desta forma impedem a etapa final na síntese da parede celular. Em bactérias Gram + o polímero de peptidoglicano encontra-se mais à superfície da célula, permitindo que o antibiótico se ligue mais facilmente as PBP's (7), (11), (25), (26), (27).

• 1.1.1. Penicilinas

Descobertas por Fleming em 1928, foram os primeiros "verdadeiros antibióticos" a ser introduzidos na prática clínica e continuam a desempenhar ainda no presente século um papel importante no tratamento de infecções bacterianas. Pertencentes ao grupo dos β -lactâmicos, são classificados como bactericidas uma vez que o seu mecanismo de acção actua por inibição da síntese da parede bacteriana (24), (28).

Encontra-se dividida em várias sub-classes de acordo com o seu espectro de actividade entre elas: Penicilinas naturais (benzilpenicilinas e fenoximetil-penicilina), Aminopenicilinas, Isoxazolilpenicilinas ou penicilinas resistentes às penicilinases, Penicilinas anti-Pseudomonas ou de largo espectro e Amidinopenicilinas (11), (24).

- 1.1.1.1. Benzilpenicilinas e fenoximetil-penicilina

O espectro de ação destes fármacos é bastante alargado, como é possível verificar na tabela 3 em baixo.

Tab. 3: Espectro de ação das benzilpenicilinas e fenoximetil-penicilina (24)	
Cocos Gram +	<i>Staphylococcus aureus</i>
	<i>S. epidermidis</i> não produtores de penicilinases
	<i>Streptococcus</i>
	<i>Pneumococcus</i>
	<i>Streptococcus viridans</i>
	<i>Enterococcus</i>
Cocos Gram -	<i>Neisseria meningitidis</i>
bacilos Gram +	<i>Bacillus anthracis</i>
	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
	<i>Listeria monocytogenese</i>
bacilos Gram -	<i>Haemophilus influenzae.</i>

Existem três tipos de benzilpenicilina ou penicilina G (4).

A penicilina G procaína permite obter níveis sérios de 12 horas. Tem indicação terapêutica para infecções devidas a *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum* e outros microrganismos sensíveis à penicilina (24).

A penicilina G benzatina permite, consoante a dose, que os níveis séricos permanecem por 15 a 30 dias. É usada no tratamento de infecções devidas a *Streptococcus pyogenes* e na sífilis e, em administrações mensais, na profilaxia da febre reumática (24), (29).

A penicilina G potássica está indicada para faringite, amigdalite, otite média, pneumonia, endocardite estreptocócica e meningite meningocócica ou pneumocócica (24), (30).

A fenoximetilpenicilina ou penicilina V é um derivado da penicilina G e tem indicação para a profilaxia da febre reumática e tratamento de infeções estreptocócicas ligeiras a moderadas (24).

- 1.1.1.2. Aminopenicilinas

Desta classe fazem parte a ampicilina indicada para infeções do tracto respiratório devidas a *Streptococcus* ou *Haemophilus* e infeções urinárias e a amoxicilina usada na profilaxia da endocardite bacteriana, tratamento da úlcera péptica (erradicação do *Helicobacter pylori*) em associação com outros antimicrobianos e inibidores da secreção ácida gástrica e na gonorreia (11), (24).

Têm actividade bactericida contra cocos Gram + e Gram - como o *Haemophilus influenzae* e várias estirpes de *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella* e *Shigella*. Estafilococos produtores de β -lactamases, *Bacteroides fragilis* e *Pseudomonas* apresentam resistências as aminopenicilinas (11), (24).

- 1.1.1.3. Isoxazolilpenicilinas

O fármaco representativo desta classe é a Flucloxacilina. São penicilinas semissintéticas não hidrolisadas pela maioria das penicilinases. O espectro de acção engloba cocos Gram + e Gram -, no entanto são menos activas que as penicilinas naturais (24), (31).

Está unicamente indicada para o tratamento das infeções devidas a estirpes susceptíveis estafilococos, uma vez que são resistentes as β -lactamases estafilocócicas (24), (31).

- 1.1.1.4. Penicilinas anti-*Pseudomonas*

Esta classe de antibióticos inclui as carboxipenicilinas (carbenicilina e ticarcilina) e as ureidopenicilinas (azlocilina, mezlocilina e piperacilina) (24).

O único fármaco registado em Portugal é a piperacilina e tem indicação para o tratamento de infeções graves devidas a Gram - multirresistentes, incluindo *P. aeruginosa*, *Klebsiella*, *Streptococcus*, *Enterococcus* e anaeróbios (11).

- 1.1.1.5. Amidinopenicilinas

O pivmecillinam é o único antimicrobiano desta classe e o seu espectro de acção restringe-se apenas a bactérias aeróbias Gram - não incluindo *P. aeruginosa*. Está indicado para infeções urinárias e gastroenterites bacterianas (24).

- 1.1.2. Cefalosporinas

As cefalosporinas são antibióticos β -lactâmicos com acção bactericida e classificadas em 4 classes - 1ª, 2ª, 3ª e 4ª geração - de acordo com o seu espectro de actividade. São eficazes na presença de bactérias Gram - e Gram +, no entanto à medida que se avança nas diferentes gerações, o espectro para Gram - amplia-se (as cefalosporinas de 4ª geração são as mais activas) mas perde-se alguma actividade para os Gram + (24).

- 1.1.2.1. Cefalosporina de 1ª Geração

O cefadroxil, a Cefatrizina e a Cefradina são os fármacos representantes da 1ª geração de cefalosporinas. Exercem acção contra cocos Gram + incluindo *Estafilococos* produtores de β -lactamases. No entanto a actividade contra Gram - é restrita, embora muitas estirpes de *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Proteus* spp. sejam susceptíveis. Não apresentam efeito terapêutico contra *Enterococos*, *Estafilococos* resistentes à metilicina e *P. aeruginosa* (24).

A cefatrizina tem a vantagem de não ser degradada pela penicilase, o que representa uma vantagem em relação à restante sub-classe. Estão indicados em infeções urinárias, faringites, sinusites, infeções respiratórias, amigdalites e infeções da pele, provocadas por estas bactérias (24).

- 1.1.2.2. Cefalosporina de 2ª Geração

Com um espectro de acção mais alargado que as cefalosporinas de 1ª geração contra bactérias Gram - (com excepção do cefaclor) são activas contra a maioria das estirpes de *Haemophilus influenzae* incluindo as estirpes resistentes à ampicilina, *Bacteroides fragilis* e *Neisseria gonorrhoeae* (24).

No entanto continuam a não apresentar cobertura sobre *Enterococos*, *Estafilococos* resistentes à metilicina e *P. aeruginosa* (24).

Representados pelos fármacos Cefaclor, Cefeprozil, Cefonicida, Cefoxitina, Cefuroxima estão indicados para infeções do tracto respiratório, urinário e infeções da pele (24).

- 1.1.2.3 Cefalosporina de 3ª Geração

Esta geração tem a vantagem de serem eficazes contra estirpes Gram - multiresistentes como *Citrobacter*, *Enterobacter*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Morganella* e *Serratia*, para além de cobrir todo o espectro bacteriano das gerações anteriores. No entanto tal como as anteriores gerações esta também não é activa em Enterococos e Estafilococos resistentes à meticilina (24).

Os seguintes fármacos fazem parte desta sub-classe: Cefditoreno, Cefetamet, Cefodizima sódica, Cefotaxima, Ceftazidima, Ceftriaxona, Cefixima. Esta última tem a vantagem de não ser degradada pelas enzimas β -lactamases (24).

São usualmente utilizadas no tratamento de infecções graves nosocomiais, infecções respiratórias e urinárias, meningites bacterianas por Gram - (24).

- 1.1.2.4 Cefalosporina de 4ª Geração

Esta geração de cefalosporina foi a última a ser desenvolvida apresentando como único representante a cefepima. Tem um espectro sobre Gram - mais alargado que as restantes subclasses actuando ainda sobre *P. aeruginosa* e algumas Enterobactereaceae que são geralmente resistentes às cefalosporinas de 3ª geração. No entanto também não é activa contra Enterococos e Estafilococos resistentes à meticilina (24).

A principal vantagem em relação a toda a classe é apresentar elevada resistência à maioria das β -lactamases (24).

Tem indicação terapêutica dirigida para o tratamento de infecções nosocomiais graves (24).

- 1.1.3. Carbapenemos

São antibióticos β -lactâmicos com um potente efeito bactericida e com um amplo espectro sendo resistentes à maioria das β -lactamases e activos contra Gram +, Gram - e anaeróbios (24).

O imipenem, meropenem e ertapenem são os 3 fármacos representativos. Estão indicados no tratamento de pneumonias adquiridas na comunidade e nosocomiais,

infecções intra-abdominais, geniturinárias, da pele e tecidos moles e ainda em infecções do pé diabético (24).

Actualmente o imipenem encontra-se comercializado em associação com a cilastatina composto que inibe a metabolização do imipenem pelas dipeptidases renais e prolonga as suas concentrações séricas, permitindo desta forma uma administração em intervalos de 6 horas (24).

- 1.1.4. Monobactams

Representados pelo aztreonam esta última classe de β -lactâmicos monocíclicos caracteriza-se por ter um espectro limitado a bactérias aeróbias Gram -, sendo a sensibilidade de *P. aeruginosa* variável. Pode ser uma alternativa a aminoglicosídeos (24).

Tem a vantagem de não ser inactivado pelas β -lactamases da maioria das bactérias, com excepção de *K. pneumoniae* e *P. aeruginosa* (24).

- 1.2. Associações de penicilinas com inibidores das beta lactamases

As actuais associações de penicilinas a inibidores das β -lactamases permitem aumentar o espectro de acção e tornam o antimicrobiano mais eficaz, uma vez que a inativação por β -lactamases não ocorre (24). Actualmente encontram-se em comercialização no mercado nacional 2 associações: Amoxicilina + Ácido clavulânico e Piperacilina + Tazobactam (24). A associação dos antibióticos amoxicilina com ácido clavulânico permite aumentar a acção contra microorganismos que se estavam a tornar resistentes aos derivados da penicilina. Na segunda associação combinou-se o antibiótico piperacilina com o composto tazobactam, que por ser estruturalmente semelhante à penicilina, sofre a acção das β -lactamases, deixando o antibiótico livre para actuar (11), (27).

- 1.3. Glicopeotídeos

Fazem parte desta classe os fármacos vancomicina e teicoplanina. A vancomicina produzida por um fungo *Streptomyces orientalis* é o fármaco de preferência no tratamento de infecções graves por Gram + como *S. aureus* ou *epidermidis* resistentes à meticilina. Está indicada na profilaxia da endocardite bacteriana em doentes de alto risco, pneumonias, osteomielites, colite pseudomembranosa causada por *Clostridium difficile* e enterocolite estafilocócica (24), (32).

A teicoplanina produzida por *Actinoplanes tichomyceticus* está indicada em infeções graves devidas a cocos Gram + nomeadamente Estafilococos resistentes à meticilina (32).

A teicoplanina e a vancomicina actuam na síntese da parede celular ligando-se à porção terminal D-alanil-D-alanina da cadeia peptídica do peptidoglicano, impedindo as pontes peptídicas entre as cadeias do peptidoglicano e desta forma lisando a célula (27), (32).

▪ 1.4. Bacitracina

A bacitracina exerce a sua acção ao nível da síntese da parede celular inibindo a desfosforilação do transportador pirofosfato-C55 isoprenilo pelas fosfatases da membrana citoplasmática bacteriana, impedindo o transporte do peptidoglicano (27), (33), (34).

A sua aplicação é exclusivamente tópica, na área da dermatologia, otorrinolaringologia e oftalmologia, no tratamento de infeções causadas por bactérias Gram + susceptíveis (24).

2. Inibidores da Síntese da Membrana Plasmática

Na tabela 4 é possível verificar os fármacos que actuam na membrana plasmática.

Tabela 4 – Antibióticos Inibidores da Síntese da Membrana Plasmática (24)			
Grupo	Classe	Fármaco	Espectro acção
Novos Antimicrobianos	Polimixinas	Polimixinas B	Bacterias Gram -
		Polimixinas E	
		Daptomicina	Bacterias Gram +

▪ 2.1. Polimixinas

Os polimixinas são antibióticos bactericidas derivados da estirpe *Bacillus polymyx*. Actuam por interação com a membrana celular externa, provocando o efluxo de moléculas e iões K^+ e Na^+ , vitais para a estabilização da membrana. Este processo não depende da entrada do antimicrobiano dentro da célula e resulta num aumento da permeabilidade com perda do conteúdo plasmático e morte celular (27), (35).

Existem duas polimixinas disponíveis e comercializáveis, que são a colistina (polimixina E) e polimixina B. As polimixinas são activas contra uma grande variedade de bacilos Gram - incluindo *P. Aeruginosa* e *Acinetobacter spp.*, Enterobactérias como *E. coli* e *Klebsiella spp.* e bacilos não-fermentadores (24), (36).

Têm sido utilizadas na prática clínica no tratamento de otites externas, infecções cutâneas e urinárias, e em infecções graves por bacilos Gram - multirressistentes como *P.aeruginosa* e *A.baumannii* (24), (36).

▪ 2.2.Daptomicina

A daptomicina exerce a sua acção bactericida na membrana bacteriana levando à sua rápida despolarização do potencial de membrana, resultando em multiplas falhas nas síntese de proteínas, DNA e RNA, além do extravasamento de conteúdo citoplasmático e consequente morte bacteriana (27), (37).

Está indicado no tratamento de infecções complicadas da pele e tecidos moles (ICPTM), endocardite infecciosa do lado direito do coração (EID), causada por *S. aureus* e de bacteriemia devida *S. aureus* quando associada a EID ou ICPTM (38), (39).

3. Inibidores da Síntese Proteica

Na tabela 5 são apresentadas as várias classes de antibióticos com acção na síntese proteica.

Tabela 5 – Antibióticos Inibidores da Síntese Proteica (24)			
Classe	Fármaco	Espectro acção	Local de acção
Aminoglicosídeos	Amicacina	Bactérias aeróbias Gram -	30 S
	Gentamicina		
	Neomicina		
	Netilmicina		
	Estreptomicina		
Tetraciclinas e Cloranfenicol	Minociclina	Bactérias Gram -, Gram + aeróbias e anaeróbias, espiroquetas, riquetsias, micoplasma, clamídeas	
	Doxiciclina		
	Cloranfenicol	Bactérias anaeróbias, Gram -	
Macrólidos	Claritromicina	Bactérias Gram -, Gram + anaeróbias e aeróbios	50 S
	Azitromicina		
	Eritromicina		
	Espiramicina		
	Roxitromicina		
	Telitromicina		
	Clindamicina	Bactérias anaeróbios Gram -	
	Linezolida	Bactérias Gram +	ARN t

▪ 3.1. Aminoglicosídeos

Os aminoglicosídeos são antibióticos bactericidas activos contra a maioria das bactérias aeróbias Gram - incluindo *P. aeruginosa*, *Klebsiella* spp., *Serratia* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Haemophilus* spp. e *Acinetobacter* spp (2), (3).

Desta classe fazem parte os fármacos gentamicina, neomicina, amicacina, netilmicina e estreptomicina. O mecanismo de acção inicia-se com a ligação à parede celular, sendo depois transportado para o citoplasma por um processo dependente de gasto energético. No citoplasma liga-se a fração 30S do ARNr causando uma leitura errada da ARNm. Isto conduz a uma sequência errada de proteínas codificadas que ao serem incorporadas na membrana celular afectam a sua permeabilidade, conduzindo ao efluxo de moléculas e iões vitais para a bactéria (27), (40).

Dos vários fármacos destaca-se a:

Estreptomicina, activa contra *Mycobacterium tuberculosis* e Enterococos resistentes à gentamicina. É usada em associação com a penicilina G no tratamento de endocardites devidas a estas estirpes bacterianas (24).

A gentamicina, com acção sobre *P aeruginosa* ou *S.marcescens*, no tratamento de infecções urinárias e do tracto respiratório (24).

Amicacina que apresenta o maior espectro de acção da classe, é usada em infecções por bacilos Gram - resistentes a gentamicina, meningites em recém-nascidos e septicémias (24).

▪ 3.2. Tetraciclinas

A Tetraciclina é um ATB bacteriostático com efeito inibidor da síntese das proteínas bacterianas. Apresenta um amplo espectro de acção sendo o fármaco de eleição em infecções por *Chlamydia*, *Rickettsia*, *Brucella* e *Borrelia burgdorferi* (24), (10).

O mecanismo de acção envolve uma ligação reversível à porção 30S do ribossoma, bloqueando a ligação do ARNt, inibindo a síntese de novas proteínas (10), (27).

Para além de actuar nas infecções causadas pelos microorganismos susceptíveis, são ainda usadas no tratamento da acne, exacerbações da bronquite crónica, sendo particularmente úteis em doentes alérgicos à penicilina (24).

Os dois fármacos mais comercializados são a Minociclina e Doxiciclina, sendo esta última considerada a tetraciclina preferencial por apresentar menos efeitos adversos e maior eficácia (24).

▪ 3.3. Cloranfenicol

É um antibiótico inibidor da síntese proteica bacteriana com efeito bacteriostático e bactericida. O espectro de acção engloba bactérias anaeróbias, bactérias Gram + incluindo a maioria das espécies de MRSA, *Clostridium*, *S. pneumoniae*, e Gram - incluindo *B. fragilis*, *H. influenzae* e *Neisseria meningitidis* (41).

Exerce a sua actividade ligando-se reversivelmente à subunidade 50S do ribossoma impedindo a ligação do ARNt, evitando a codificação do novo aminoácido. O efeito bactericida acontece na presença de concentrações elevadas de ATB (27), (41).

É usado no tratamento tópico de infecções oculares por agentes patogénicos susceptíveis (41).

▪ 3.4. Macrólidos

Os macrólidos apresentam geralmente efeito bacteriostático com inibição da síntese proteica, mas quando usados em concentrações elevadas, apresentam efeito bactericida (27), (42).

Actua ligando-se a receptores da subunidade 50S do ribossoma, impedindo as reacções de transpeptidação e translocação, com consequente inibição da síntese proteica (27), (42).

Apesar da panóplia de fármacos ser diversa nesta classe o espectro de acção é semelhante, diferindo apenas na potência contra alguns microrganismos (4).

Desta forma destacam-se 3 fármacos:

- 1) Azitromicina tem indicação para infecções do tracto respiratório, otites médias, e é usado como primeira escolha em infeções genitais não complicadas devidas a *Chlamydia* spp. Difere da eritromicina e da claritromicina por ter maior actividade contra bactérias Gram - em particular *H. influenzae* (24), (42).
- 2) A Claritromicina é prescrita para infecções respiratórias, infecções da pele e tecidos moles, no tratamento da úlcera péptica (erradicação da *H. pylori*) em associação com outros antimicrobianos e inibidores da secreção ácida gástrica (24), (42).

- 3) Eritromicina é usada como tratamento de 1º linha em infecções por *Legionella pneumophila* e *Mycoplasma pneumoniae*. Utilizada também em infecções por *Streptococcus* spp., *Haemophilus influenzae* e *acne vulgaris*. Não apresenta actividade contra Enterobacteriaceas e *Pseudomonas* spp. (24), (42).

São uma alternativa às penicilinas no tratamento de infecções causadas por Estreptococos e Enterococos (24).

▪ 3.5. Clindamicina

A clindamicina exerce a sua acção bacteriostática impedindo a elongação das proteínas pela ligação à subunidade 50S do ribossoma. Por outro lado alteram a superfície bacteriana, facilitando a opsonização, fagocitose e destruição intracelular dos microrganismos (24).

Está indicado em infecções osteo-articulares devidas a Estafilococos, infecções intra-abdominais e da pele (24), (43).

▪ 3.6. Linezolida

Possui uma excelente actividade contra cocos Gram + no entanto não tem acção sobre bactérias Gram - (24), (44).

O mecanismo de acção difere dos restantes inibidores proteicos. Neste caso a linezolida exerce efeito bacteriostático ligando-se á subunidade 50S da ribossoma, de modo a distorcer o local de união do tRNA evitando a formação do complexo robossomal 70S. Dessa forma, não ocorre resistência cruzada com macrolídeos, estreptograminas ou mesmo aminoglicosídeos (24), (27).

É usado no tratamento de primeira linha contra *Enterococcus faecium* e como terapêutica alternativa a *S. aureus* ou *epidermidis* resistente à meticilina (24), (44).

4. Inibidores da Síntese do Ácido Nucleico

Na tabela 6 são apresentados os grupos farmacológicos com acção inibidora da síntese do ácido nucleico.

Tabela 6 – Antibióticos Inibidores da Síntese do Ácido Nucleico (24)

Grupo	Classe	Fármaco	Espectro acção
Quinolonas	Fluoroquinolonas	{ Ciprofloxacin Levofloxacin Lomefloxacin Moxifloxacin Norfloxacin Ofloxacin Prulifloxacin	Bactérias Gram + e Gram -
Antituberculoso		Rifampicina	Bactérias Gram + e Gram -
Antiparasitário		Metronidazol	Bactérias Gram + e Gram -, protozoários

▪ 4.1. Quinolonas

A sua actividade bactericida resulta da inibição do ADN girase ou topoisomerase II, enzima essencial à replicação e transcrição do ADN bacteriano. A inibição desta enzima impede o super-enrolamento do ADN, não ocorrendo a separação das cadeia de ADN, logo inibindo a transcrição e a síntese proteica (11), (27), (45).

Apresenta um espectro de actividade que abrange muitos microrganismos Gram + e Gram - incluindo *P. aeruginosa* e *E.coli*. Apresenta pouca ou nenhuma acção sobre *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp. Estafilococos resistentes à meticilina e anaeróbios (11), (46).

A ciprofloxacin é o principal representante desta classe e a que apresenta maior actividade contra *P. aeruginosa*. Está indicada no tratamento de infecções do tracto respiratório, urinário e genital (11). A norfloxacin está exclusivamente indicada no tratamento de infecções urinárias (24).

▪ 4.2. Rifampicina

É um fármaco antituberculoso de 1^o linha ou antibacilar primário. É muito eficaz e deve ser incluída em todos os regimes terapêuticos de tuberculose causados por *Mycobacterium tuberculosis*. Está também indicada no tratamento da lepra (*Mycobacterium leprae*), brucelose (*Brucella* spp.), infecções por *Legionella*, *Shigella*, *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina, *S. aureus* ou *epidermidis* resistente à meticilina (47), (48).

Exerce acção bactericida ligando-se à sub-unidade β da ARN polimerase, impedindo assim a transcrição do ARNm e subsequente tradução em proteínas (27), (48).

▪ 4.3. Metronidazol

É um fármaco antibacteriano e antiparasitário indicado nas infecções causadas por *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile* (24), (49).

Está igualmente indicado na profilaxia e tratamento de infecções por bactérias anaeróbias nomeadamente: na cirurgia abdominal, ginecológicas e urinárias, bacterémia e endocardite e no tratamento da úlcera péptica (erradicação do *Helicobacter pylori*) em associação com outros antimicrobianos e inibidores da secreção ácida gástrica (24).

Exerce actividade bactericida, penetrando na célula por difusão passiva. Intracelularmente promove a redução do grupo nitro em condições redox prevalentes nas bactérias anaeróbias, O composto reduzido formado fixa-se no ADN fazendo parar a síntese dos ácidos nucleicos provocando a sua desintegração (27).

As bactérias aeróbicas não possuem enzimas que reduzam o fármaco, e não formam portanto, os compostos tóxicos intermediários com actividade antibacteriana (27).

5. Inibidores dos Processos Metabólicos

Tabela 7 – Antibióticos Inibidores dos Processos Metabólicos (24)

Grupo	Classe	Fármaco	Espectro acção
Sulfonamidas		Cotrimoxazol	Bactérias Gram + e Gram -

As sulfonamidas foram o 1º grupo de fármacos utilizados como antimicrobianos. O fármaco actualmente em comercialização é uma associação de trimetoprim com sulfametoxazol designada cotrimoxazol (24).

O efeito é sinérgico tornando o seu poder bacteriostático mais forte uma vez que actuam em passos diferentes do metabolismo do ácido fólico. Como são estruturalmente semelhantes ao PABA (ácido para-aminobenzóico), competem com este para a síntese do diidropteroato sendo incorporadas em vez dele. Os microorganismos que usam folatos exógenos não lhe são sensíveis (11), (27).

O espectro de acção inclui *Streptococos pyogenes* e *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *H. ducreyi*. No entanto apresenta pouca ou nenhuma actividade sobre estafilococos, meningococos e *Pseudomonas* (11).

Está indicado na profiláxia e tratamento de infecções urinárias por *E. coli*, prostatites, e infecções devidas a *Salmonella* spp., *Pneumocystis carinii*, *Isospora belli*, e *Cyclospora* spp. (24).

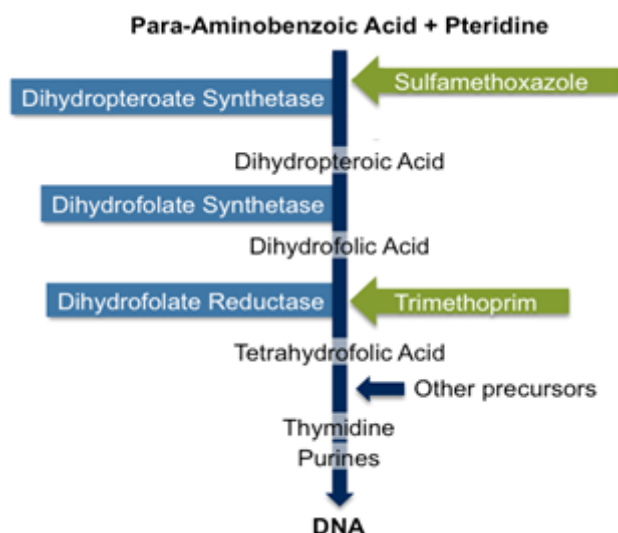


Fig. 6: Mecanismo de acção da Sulfametoxazole e trimetoprim (50)

IV. Mecanismos de Resistência Bacteriana e Famílias de Antibióticos

As resistências das bactérias aos antimicrobianos é na actualidade um problema. Define-se uma bactéria como resistente a um antibiótico quando mantém todas as suas funções e se divide, dando origem a novas gerações de bactérias, na presença do antibiótico, ou seja o antibiótico não controla o crescimento bacteriano (1).

1. Mecanismos de resistência a antibióticos β -lactâmicos

A resistência aos antibióticos β -lactâmicos pode resultar de modificações nas PBP's, alteração na permeabilidade da membrana citoplasmática, por acção de bombas de efluxo e por produção enzimática (12), (51).

- **1.1. Alteração das PBP**

A resistência por alteração das PBPs pode ser adquirida por plasmídeo, o que é muito comum em bacilos Gram - como *P. aeruginosa*, ou pode ocorrer por mutação. Em ambos os cenários a alteração do receptor alvo original torna a bactéria mais resistente a acção dos β -lactâmicos. *S. aureus* é um exemplo de uma bactéria que por modificação da PBP tornou-se resistente a meticilina (11), (12).

- **1.2. Produção Enzimática**

As bactérias podem igualmente inactivar o ATB por acção de enzimas β -lactamases como as penicilinase, cefalosporinases ou carbapenemases. Este é o mecanismo de resistência mais frequentemente usado pela maioria das bactérias resistentes a esta classe de ATB. A acção enzimática é feita por hidrólise provocando a clivagem do anel β -lactâmico impedindo a ligação aos alvos bacterianos (PBPs). As bactérias *E. coli*, *H. Influenzae* e *N. gonorrhoeae* recorrem este mecanismo de resistência (7), (11), (12).

- **1.3. Alteração da Permeabilidade**

Outro mecanismo de resistência associado aos β -lactâmicos, resulta de uma diminuição da permeabilidade da membrana externa das bactérias Gram - através de mutações e modificações nas porinas, que são proteínas que permitem a entrada de nutrientes e outros elementos para o interior da célula. Os β -lactâmicos utilizam as porinas para entrar no espaço periplásmico. A perda de funções destas proteínas diminui a susceptibilidade ao fármaco. *P. aeruginosa* é resistente ao fármaco aztreonam por este mecanismo (11), (12).

- 1.4. Bombas de Efluxo

As bombas de efluxo, constituídas principalmente por proteínas, são outro mecanismo de resistência bacteriano usado para diminuir a eficácia dos β -lactâmicos. No entanto não é um mecanismo independente, estando sempre associadas a outros mecanismos de resistência. É um mecanismo originado por mutação genética, resultando num aumento da expressão da síntese proteica (4)

O processo é feito pelo transporte activo do antimicrobiano do meio intracelular para o extracelular, diminuindo assim a acção farmacológica (4).

O meropenem é exemplo de um fármaco com acção diminuída contra *Pseudomonas aeruginosa* (12).

2. Mecanismos de resistência à Bacitracina

É um antibiótico produzido por algumas espécies de *Bacillus*, estando a sua resistência associada até ao momento a mecanismos de efluxo (34).

- 2.1. Bombas de Efluxo

As bomba de efluxo da estirpe *Bacillus licheniformis* são composta por 3 proteínas, BcrA, BcrB e BcrC, capazes de promover a resistência a este fármaco. Também a bactéria *E. coli* também apresenta a proteína tipo BcrC, responsável pela resistência a bacitracina (34).

3. Mecanismos de resistência aos Glicopéptidos

Os mecanismos de resistência a vancomicina e teicoplanina são raros, no entanto algumas bactérias como *Leuconostoc*, *Lactobacillus*, *Pediococcus*, *Erysipelothrix*, *Enterococcus faecium* e *Enterococcus faecalis* podem ser resistentes á acção destes antibióticos (32).

- 3.1. Alteração da PBP

Actualmente a resistência em VRSA (vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*) parece envolver a transferência horizontal de transposição. Esta resistência adquirida resulta da modificação do operão que codifica o resíduo D-alanina-D-alanina sendo este substituído para D-alanina-D-lactose ou D-alanina-D-serina, impossibilitando deste modo a ligação do fármaco ao local de acção (52), (53).

Por outro lado a própria dimensão da molécula farmacológica dificulta a entrada em bactérias Gram - (52).

A resistência intrínseca das bactéria Gram - á vancomicina está relacionada com o seu elevado tamanho molécular, não conseguindo desta forma penetrar na membrana através dos canais de porina (7).

No caso da teicoplanina o mecanismo de aquisição da resistência é também feita por transferência horizontal de transposição. A bactéria *Enterococcus faecium* apresenta resistência a teicoplanina por este mecanismo (32), (54).

4. Mecanismos de resistência à Polimixina

- 4.1. Alteração na Membrana

O mecanismo detalhado desta resistência ainda não é totalmente conhecido. Sabe-se no entanto que ocorrem alterações estruturais e químicas resultantes de mutações. De algum modo estas modificações conduzem a uma diminuição de lipopolissacarídeos (LPS), um dos componentes responsáveis pela protecção e manutenção da integridade da membrana exterior de bactérias Gram -. Esta redução de LPS é uma das razões para que *P. aeruginosa* seja resistente á polimixina (55).

5. Mecanismos de resistência à Daptomicina

A resistência a este fármaco é rara e o seu próprio mecanismo ainda não foi devidamente descoberto (38), (56).

- 5.1. Alteração na Membrana

Pensa-se que a resistência esteja associada a mutações pontuais que provocam a translocação de cargas na membrana fosfolipídica, conduzindo de algum modo a repulsam do fármaco ao seu local de acção (38), (56).

A resistência *S. aureus* á daptomicina parece estar relacionada com este fenómeno (57).

6. Mecanismos de resistência aos Aminoglicosídeos

A resistência aos aminoglicosídeos pode resultar de modificações do alvo na bactéria, alterações na permeabilidade da membrana citoplasmática ou por inactivação enzimática (40), (58).

- 6.1. Alteração do Alvo

A alteração do local de ação resulta de uma mutação pontual com consequente perda ou alteração de uma proteína específica na subunidade 30S do ribossoma bacteriano, que actua como sítio de ligação do fármaco em microrganismos susceptíveis. É a causa comum de resistência à Estreptomicina (58).

- 6.2. Alteração da Permeabilidade

A alteração da permeabilidade bacteriana acontece principalmente em *Pseudomonas* spp. e em bacilos Gram - aeróbios. Resulta de uma mutação pontual levando a modificações nos canais das porinas (58).

- 6.3. Produção Enzimática

A inactivação enzimática é um tipo de resistência adquirida por plasmídeos ou transposição. Esta resistência é promovida pela acção das enzimas N-acetiltransferases (AAC), O-nucleotidil-transferases (ANT) e O-fosfotransferases (APH). A enzima AAC vai modificar o grupo amino, enquanto a ANT e APH actuam no grupo hidroxilo, quebrando as ligações e inactivando o antibiótico. (58), (40). *Staphylococcus aureus* é uma das bactérias que usa este mecanismo para inactivar esta classe farmacológica (58).

7. Mecanismos de resistência às Tetraciclinas

Os mecanismos de resistência bacteriano às tetraciclinas incluem a inactivação enzimática da molécula do antibiótico, alteração da permeabilidade da membrana, bombas de efluxo e alterações do alvo (13), (10), (60).

- 7.1. Alteração do Alvo

A alteração do local de acção ocorre por ligação de proteínas ao ribossoma, tornando-o inacessível á tetraciclina. O modo exacto de interacção da proteína “protectora” com o ribossoma ainda não é totalmente entendido (10), (60).

- 7.2. Alteração da Permeabilidade

A alteração da permeabilidade das bactérias Gram - resulta de uma alteração nos canais das porinas dificultando a entrada do fármaco na célula. *E.coli* também recorre a este mecanismo de resistência (10), (60).

- 7.3. Produção Enzimática

O gene Tet (X) que codifica para esta resistência foi encontrado em dois transposões bacterióides. É um gene de resistência que codifica enzimas estruturalmente semelhantes as oxidoredutases, que modificam a estrutura da tetraciclina na presença de oxigênio e NADPH, inativando-a (10), (59), (60).

- 7.4. Bombas de Efluxo

Esta resistência resulta da aquisição de genes mediada por plasmídeos ou transposons. O gene Tet codifica para uma grande superfamília de proteínas de efluxo, as MFS, protegendo o ribossoma da acção do fármaco. A resistência às tetraciclina codificada por plasmídeos em *E. coli* resulta deste mecanismo de efluxo (7), (10), (60).

8. Mecanismos de resistência ao Cloranfenicol

- 8.1. Produção Enzimática

A produção de enzimas é o mecanismo de resistência ao cloranfenicol mais usado pelas bactérias. O gene Cat adquirido pela bactéria via plasmídeo é o responsável pela produção da enzima cloranfenicol-acetiltransferase responsável pela hidrolização do grupo amida e modificação dos grupos hidroxilos do fármaco, inativando-o (41).

- 8.2. Alteração da Permeabilidade

A resistência resultante da alteração da permeabilidade plasmática é mais comum em Gram - como *H. influenzae* devido a alterações nas porinas. No caso de *Salmonella Typhi*, a falta da proteína OmpF também confere resistência ao cloranfenicol (27), (41).

- 8.3. Bombas de Efluxo e Alteração do Alvo

Existem outros dois mecanismos pouco estudados que são as bombas de efluxo e a alteração do alvo. No primeiro caso as proteínas da família MDR são as responsáveis pela remoção do fármaco do interior da célula, enquanto o 2º mecanismo resulta principalmente de modificações na enzima peptidil-transferase presentes no ribossoma que diminuem a ligação do cloranfenicol ao alvo bacteriano (27), (41).

9. Mecanismos de resistência aos Macrólidos e Lincosamidas

A resistência a Macrólidos, Lincosamidas (Clindamicina e Lincosamida) e Estreptogramina B denominado de MLS_B tem vindo cada vez mais a aumentar nos últimos anos. A multiplicidade de mecanismos de resistência, incluem a diminuição da permeabilidade, alteração do local de ação no ribossoma, acção enzimática e bombas de efluxo (61).

- 9.1. Alteração do Alvo

O mecanismo mais comum é a alteração do alvo no ribossoma. As proteínas Erm codificadas pelo gene erm demetilam a adenina da porção 23S do ARN, alterando a sua conformação, impossibilitando a ligação do antibiótico ao ribossoma (61).

Por outro lado, este mecanismo pode ser resultado de uma mutação pontual no ribossoma como por exemplo em *S. pneumoniae* resistente a eritromicina (61).

- 9.2. Bombas de Efluxo

As bombas de efluxo são um dos mecanismos de resistência mais usados por estafilococos e estreptococos contra a acção de macrólidos. As espécies de estafilococos adquiriram um gene de resistência por plasmídeo designado msr(A), responsável pela resistência aos macrólidos e estreptogramina B (61). As espécies de estreptococos também adquiriram o gene mef(A) via plasmídeo, responsável pela resistência aos macrólidos. A estirpe *Streptomyces lincolnensis* adquiriu do mesmo modo o gene de resistência lmr(A) que confere resistência a lincomicina (61).

Estes genes de resistência presentes nas bactérias Gram + referidas codificam para 2 grandes famílias de proteínas de efluxo, ABC e MFS, com o objectivo de diminuir a concentração intracelular destes antibióticos, e deixar livre o ribossoma para a síntese proteica (61).

- 9.3. Produção Enzimática

A resistência pode também ser efectuada por produção de enzimas que degradam os antibióticos. Bactérias da família das *Enterobacteriaceae*, como *Escherichia* sp. ou *Klebsiella* sp. contêm enzimas como as esterases e fosfotransferases responsáveis pela inactivação de macrólidos como a eritromicina. *S. aureus* tem também a enzima fosfotransferases responsável pela elevada resistência contra MLS_B.

Estafilococos e *Enterococcus faecium* adquiriram por plasmídeo o gene de resistência *lnu(A)* e *lnu(B)* respectivamente que codifica para a enzima nucleotidil-transferase capaz de inativar as lincosamidas (61).

- 9.4. Alteração da Permeabilidade

A alteração da permeabilidade é o mecanismo com menos representatividade. Ocorre principalmente em bactérias Gram -, por alterações nas porinas diminuindo a susceptibilidade a entrada dos fármacos (7), (61).

Todos mecanismos de resistência com excepção do último são mediados por plasmídeos. (61)

10. Mecanismos de resistência à Linezolida

O aparecimento de bactérias resistentes a este fármaco é raro, no entanto surgem principalmente em pacientes debilitados sob longa terapia com este farmaco e dispositivos infectados não removidos (62), (64).

Normalmente a resistência é causada por alteração do lugar de ligação no ribossoma (63).

- 10.1. Alteração do Alvo

Na bactéria *E. coli* pode surgir uma mutação pontual com alteração do nucleotido G para T na porção 23S do ribossoma tornando-a resistente ao fármaco (64).

Estafilococos apresentam resistência ao fármaco por mutações na porção 23S do ribossoma, resultado de modificações em 3 possíveis nucleotidos: G para T, T para A e C para T (64). Desta forma o fármaco não se consegue ligar ao local original no ribossoma (64).

Estafilococos também são resistentes pela aquisição via plasmídeo do gene *Cfr*, que codifica a enzima metiltransferase que promove a metilação da porção 23S ARNr na posição A2503, afectando a ligação do fármaco ao ribossoma (63), (64).

11. Mecanismos de resistência às Quinolonas

A grande utilização deste grupo farmacológico levou a um aumento significativo de estirpes resistentes. Actualmente sabe-se que os Estafilococos resistentes à meticilina

são também resistentes às quinolonas, tal como são 20% das estirpes de *Pseudomonas aeruginosa* e ainda 28% das estirpes de *E. coli* (46).

Os mecanismos de resistência podem ser resultado de uma transferência horizontal de genes por plasmídeo ou resultado de mutação. A proteção das enzimas alvo e a inativação enzimática são exemplos resistências mediadas por plasmídeo, enquanto as alterações enzimáticas e a alteração da permeabilidade resulta de mutações. O mecanismo por bombas de efluxo tanto resulta de uma mutação como pode ser adquirido (45), (46).

- 11.1. Alteração do Alvo

As alterações enzimáticas no alvo são normalmente resultado de mutações em genes que codificam para a ADN girase e topoisomerase IV. Esta resistência é o resultado das substituições de aminoácidos nas proteínas do ADN girase e da topoisomerase IV, originando uma diminuição da afinidade dos fármacos ao seu local de ligação. Podem ocorrer, a título de exemplo na família Enterobacteriaceae (45), (46).

- 11.2. Alteração da Permeabilidade

A diminuição da permeabilidade também pode surgir por mutações genéticas que regulam a produção das porinas, diminuindo assim o acesso ao alvo. Tem-se vindo a constatar que a alteração da proteína ompF resulta num acesso reduzido ao interior da célula, no entanto não é um mecanismo mais usado pela bactéria *E. coli* (46).

- 11.3. Protecção do Alvo

A bactéria pode também proteger as suas enzimas DNA girase e topoisomerase IV pela acção de proteínas específicas. Estas proteínas pertencentes á familia dos pentapeptídeos interferem com o complexo topoisomerase/ADN/Quinolonas, cuja formação é essencial para a acção antibacteriana. Acontece que a proteína específica QnrA, única estudada até ao momento, liga-se a subunidade das enzimas ADN girase e topoisomerase formando um complexo QnrA-topoisomerase. Desta forma diminui-se a formação do complexo topoisomerase/ADN/Quinolonas (45), (46).

- 11.4. Produção Enzimática

Esta resistência bacteriana em *E.coli* é feita por transferência horizontal de genes via plasmídeos ou transposões. Estes genes de resistências codificam para as enzimas AAC(6')-I, conduzindo a inativação por acetilação do grupo amina e desta forma

alterando a estrutura do anel piperazinil das quinolonas. Esta modificação é feita antes do fármaco ter acção nas topoisomerases (46).

- 11.5. Bombas de Efluxo

As bombas de efluxo em bactérias da família Enterobacteriaceae podem resultar de mutações no gene *acrR*, que codificam para o sistema de transporte AcrAB. Estas mutações conduzem a uma hiper-expressão dos mesmos, promovendo a saída de fármaco no interior da célula. Por outro lado, este mecanismo pode também ser adquirido por plasmídeos, no caso por exemplo da bactéria *K. pneumoniae* onde genes de resistência específicos codificam para proteínas de efluxo, conferindo resistência a este grupo de antibióticos (46).

12. Mecanismos de resistência à Rifampicina

Este fármaco é usado no tratamento da tuberculose por *Mycobacterium tuberculosis* (67).

- 12.1. Alteração do Alvo

O único mecanismo conhecido de resistência, é originado por mutações no gene *rpoB* que codifica para a cadeia β RNA polimerase, local de acção do tuberculostático. Esta modificação estrutural é responsável por 95% da resistência a este fármaco (65), (66), (68).

Actualmente está em desenvolvimento um estudo para perceber se as bombas de efluxo de *Mycobacterium tuberculosis* têm real efeito sobre este fármaco (68).

13. Mecanismos de resistência ao Metronidazol

- 13.1. Produção Enzimática

Os mecanismos de resistência bacteriana ainda não são totalmente conhecidos. No caso dos *Bacteroides* como o *B. vulgatus* e *B. Fragilis* sabe-se que esta resistência é mediada por plasmídeos, e envolve a alteração do gene *nim*, que codifica para uma enzima redutase que irá diminuir a eficácia do fármaco sobre o alvo (69), (70), (71).

14. Mecanismos de resistência às Sulfonamidas

São um grupo farmacológico pouco usado actualmente, no entanto a resistência bacteriana pode ocorrer por alteração do local de acção e da sensibilidade das enzimas alvo, modificações conformacionais nas enzimas alvo (72), (74).

- 14.1. Alteração do Alvo

A alteração do alvo bacteriano é resultado de uma transferência horizontal de genes por plasmídeo e transposões. Os genes de resistência adquiridos por exemplo nos géneros *Neisseria*, *Shigella* e *Escherichia* codificam para variantes resistentes das enzimas dihidropteroato sintase (DHPS), tornando-as insensíveis á acção do fármaco (72) (73).

Mutações nos genes *suL* presentes em bactérias entéricas Gram -, levam a um aumento na produção de PABA ou à síntese da enzima diidropteróico sintetase, tornando as bactérias mais resistentes ao antimicrobiano (75).

- 14.2. Produção enzimática

No caso do trimetopim a resistência pode ser causada pela superprodução das enzimas DHFR (dihidrofolato redutase) causada por uma mutação pontual no gene *dhfr* da bactéria *E.coli*.

S. aureus e *S. pneumoneae* apresenta resistência por alteração de um único aminoácido codificado pelo gene *dhfr* (75).

No caso do cotrimoxazol foram relatadas mais de 20 genes que apresentam resistência sendo os mais estudados o *dhfr* I e *dhfr* II (74).

- 14.3. Alteração da Permeabilidade

Também pode ocorrer resistência por alteração da permeabilidade membranar mais propriamente através de mutações na porina *ompF*, diminuindo a entrada de fármaco na célula (72).

IV. Discussão e Conclusão

Até ao presente século a saúde pública tem “assistido” a diversas epidemias e pandemias, que mataram milhões de pessoas e que colocaram em causa toda a saúde e bem estar do HOMEM.

Apesar de toda a evolução e melhorias que se fez sentir na área da Saúde até ao momento, a saúde pública encontra-se novamente ameaçada e desta vez pelo despoletar das resistências bacterianas. (45), (76). Esta herança do século passado, que na altura era vista como meramente teórica, é encarada actualmente como uma das maiores ameaças de sempre para a saúde pública, refletindo-se por seu turno, num futuro próximo, num aumento da morbilidade e mortalidade, com consequente diminuição da qualidade de vida e aumento dos custos para a saúde e cuidados médicos (45), (76).

Desde a descoberta do antibiótico que este tem sido usado com o objectivo de prevenir e tratar infecções bacterianas. Como é sabido, a sua correcta utilização traz benefícios para a saúde, mas quando o seu uso é desnecessário e erróneo acarreta graves consequências, como sejam o desenvolvimento de resistências aos antibióticos (7), (45), (76).

Vários factores podem ter despoletado o aumento descontrolado de estirpes resistentes destacando-se como principais as mencionadas a seguir.

- A prescrição e a automedicação de antibióticos para tratamento de infecções de menor gravidade e de etiologia não bacteriana é inadequada e contribui para a selecção de estirpes resistentes (45), (76), (77). Estima-se que 60% dos antibióticos prescritos anualmente sejam usados no tratamento de infecções víricas no aparelho respiratório, ou seja prescritos para um tratamento de etiologia não bacteriana, onde os antibióticos são totalmente ineficazes (8), (45), (76). A prescrição terapêutica de antibioticos deve ser o mais criteriosa possível e fundamentar-se na sua real indicação. A pressão da indústria farmacêutica e os cortes nos planos de saúde pelo Governo (redução do numero de reconsultas e de exames de diagnósticos) não podem servir de pretexto para a prescrição de antibióticos com o objectivo de evitar complicações de uma patologia. Os próprios profissionais de saúde não devem encarar a resistência bacteriana como tema meramente teórico (77).

- O consumo de antibióticos em meio hospitalar representa 80% de todo consumo humano . Por isso o uso racional de ATB neste contexto é essencial, uma vez que infecções com origem em bactérias comunitárias resistentes, são cada vez mais frequentes e difíceis de tratar, e estão associadas a uma elevada taxa de morbilidade (77). A dispersão de estirpes resistentes e de outras multi-resistentes em meio hospitalar deve-se a más práticas dos profissionais de saúde como a deficiente higiene das mãos, a não substituição das luvas antes e depois de examinar o paciente, equipamentos mal esterilizados, mas principalmente devido ao aumento do número de pacientes imunocomprometidos ou com patologias complexas que são transferidos entre hospitais. A dispersão de estirpes bacterianas hospitalares, resistentes ou multiresistentes aos antibióticos, do hospital para a comunidade, deve-se à transferência de pacientes do hospital para um lar onde são prestados cuidados de saúde domiciliário. Este inevitável transporte de pacientes entre hospital e Lar, facilita a disseminação destas bactérias “exclusivas” hospitalares para a comunidade, colocando-a em risco de infecção por bactérias multiresistentes aos antibióticos (7), (45), (76), (77), (78). Actualmente mais de 20% de *S. pneumoniae* são resistentes a penicilina G e 40% de *S. aureus* são resistentes à meticilina. O aumento de estirpes de Enterococos e de bacilos Gram – resistentes é igualmente uma preocupação (7), (45), (76).
- Outro problema prende-se com a venda de antimicrobianos usada na alimentação animal. É utilizado pelos criadores de gado como medida profilática de doenças e para acelerar o crescimento do gado. No entanto, o que à primeira vista parece ser uma medida “preventiva”, contribui invariavelmente para a propagação da resistência bacteriana nos animais, à semelhança do que acontece com a utilização indevida dos antibióticos em humanos. (45), (76), (77). Estas medidas são uma “porta” aberta para a infecção humana por agentes bacterianos resistentes aos antibióticos usados na produção animal, uma vez que a maioria dos humanos é consumidor deste tipo de alimentos. Além disso muitas destas bactérias que se tornam resistentes ou multi-resistentes em animais podem ser inocuas para o gado, passando-se “despercebido” pelas autoridades reguladoras, mas que em contacto com humanos podem ser fatais (78).

O recurso aos antibióticos como primeira opção terapêutica para a maioria das infecções, tem promovido, quer em humanos quer em animais, a selecção de cada vez mais estirpes resistentes e/ou multi-resistentes, tornando os antibióticos cada vez menos eficazes e as doenças infecciosas cada vez mais difíceis de tratar (45).

Apesar da perigosa situação em que hoje a Saúde Pública se encontram, ainda é possível solucionar o problema, através de acções e medidas rigorosas como as apresentadas a seguir.

Podemos minorar o efeito do grande nível de resistências bacterianas que hoje presenciamos, pela introdução de novos antibióticos e pelo recurso a uma antibioterapia de 2º linha que não obstante á sua eficácia, apresenta mais efeitos adversos e com maiores custos no tratamento (4).

Foram tomadas várias medidas por diversas instituições e organizações como a OMS, C.E. e INSA, nomeadamente pela emissão de documentos com o objectivo de inverter esta situação sob pena de se voltar a era pré-antibiótica. Essas *guidelines* passam por informar a população e todos os profissionais de saúde através de programas de sensibilização com o intuito de os alertar para o uso correcto deste grupo terapêutico (8).

É crucial melhorar os programas de vigilância nacionais e internacionais com a criação de metodologias uniformizadas. Desta forma será possível obter informação actualizada e permanente acerca da resistência aos antibióticos em patogénicos com consequências importantes na Saúde Pública. Actualmente existe o programa European Antimicrobial Resistance Surveillance (EARSS), que é uma rede europeia de sistemas de vigilância nacionais, onde Portugal se encontra representado pelo Laboratório Nacional de Referência das Resistências aos Antimicrobianos (4).

Num panorama nacional, Portugal ocupa o 3º lugar dos países da União Europeia com maior taxa de prescrição e consumo de antibióticos, o que é francamente preocupante. Tendendo a combater esta situação é necessário que haja um critério rigoroso e ponderado face ás necessidades do utente, e só em ultimo recurso, se prescrever os antibióticos. É igualmente importante perceber que os antibióticos estão indicados unicamente para infecções causadas por bactérias, não sendo aconselhado o seu uso noutro tipo de etiologias patogénicas. Os antimicrobianos são uma opção terapêutica que até ao momento deu provas de elevada eficácia, salvando diariamente milhares de vidas em todo o Mundo, devendo, como referido, serem apenas prescritos e usados como último recurso (8).

Cabe aos profissionais de saúde, consciencializar-se dos perigos que a prescrição indevida dos antibióticos pode causar nos seres humanos. Devemos aprender com os erros do passado, pois só desta forma poderemos prespectivar um futuro mais saudável para toda a comunidade (8).

Por tudo o referido, pretende-se com esta monografia chamar à atenção a todos os profissionais de saúde sem excepção, para a importância do uso correcto dos antibióticos de modo a torna-los o mais eficaz possível, diminuindo desta forma a resistência bacteriana.

V. Bibliografia

- (1) - Instituto Nacional de Saúde Drº Ricardo Jorge, Vigilância Epidemiológica das Resistências aos Antimicrobianos, 2010 (Pesquisado em: 05/09/2013) Disponível em: <http://www.insa.pt/sites/INSA/Portugues/Paginas/AntibioticosResi.aspx>
- (2) - Centers for Disease Control and Prevention, About Antimicrobial Resistance: A Brief overview, Atlanta, 2010 (Pesquisado em: 05/09/2013) Disponível em: <http://www.cdc.gov/drugresistance/about.html>
- (3) - SEAN S. Kardar - Antibiotic Resistance: New Approaches to a Historical Problem, Action Bioscience, 2005 (Pesquisado em: 07/09/2013) Disponível em <http://www.actionbioscience.org/newfrontiers/kardar.html>
- (4) - Instituto Nacional de Saúde Drº Ricardo Jorge (2010), Resistência ao Antimicrobianos. (Pesquisado em: 05/09/2013) Disponível em: <http://www.insa.pt/sites/INSA/Portugues/AreasCientificas/DoencasInfecciosas/AreasTrabalho/ResistencAnti/Paginas/inicial.aspx>
- (5) - Portal da Saúde, Antibióticos: Uso responsável de antibióticos essenciais no combate ao desenvolvimento de bactérias resistentes e para manter eficácia, 2011. (Pesquisado em: 07/09/2013) Disponível em: <http://www.portaldasaude.pt/portal/conteudos/enciclopedia+da+saude/ministeriosaude/medicamentos/antibiotico+enciclopedia.htm>
- (6) - World Health Organization (2013), Antimicrobial Resistance. (Pesquisado em: 05/09/2013) Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/>
- (7) - SILVEIRA, J., Resistência Bacteriana Aos Antibióticos, Revista Da Ordem Dos Farmacêuticos, Nº 30, Julho/Agosto 1999
- (8) - BASTOS, João, Intervenção farmacêutica na infeção urinária, Farmácia Portuguesa, Nº 156, Março/Abril 2005, pag 52
- (9) - ANVISA, Modelo3: Resistência Microbiana – Mecanismos e Impacto Clínico, 2007 (Pesquisado a: 10/10/2013) Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/servicos/saude/control/rede_rm/cursos/rm_control/opas_web/modulo3/mec_animacao.htm
- (10) - CHOPRA, Ian; ROBERTS, Marylin; Tetracycline Antibiotics: Mode of Action, Applications, Molecular Biology, and Epidemiology of Bacterial Resistance; Microbiology and Molecular Biology Reviews, 2001; 65: 232 – 260. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC99026/>
- (11) - BRUNTON, Laurence; CHABNER, Bruce; KNOLLMAN, Bjorn; Goodman&Gilman's – The Pharmacological Basis of Therapeutics, Nº12, pag: 1377 – 1378

- (12) - DIAS, Daniela Jones Antunes; Estudo dos Principais Mecanismos de Resistência aos Antibióticos β -lactâmicos em Bactérias Patogênicas de Gram negativo, Universidade Nova de Lisboa 2009. Disponível em: http://run.unl.pt/bitstream/10362/2382/1/Dias_2009.pdf
- (13) - MARTINEZ, J. L.; BAQUERO, F.; Mutation Frequencies and Antibiotic Resistance, Antimicrobial agents and Chemotherapy, 2000, 44: 1771 – 1777. Disponível em: <http://aac.asm.org/content/44/7/1771.full>
- (14) - MAYER, Gene Mayer; Bacteriologia – Troca de Informação Genética, Microbiologia e Imunologia On-line, The Board of Trustees of the University of South Carolina, 2011. (Pesquisado a: 08/10/2013) Disponível em: http://pathmicro.med.sc.edu/portuguese/chapter_8_bp.htm
- (15) – GRIFFITHS. AJF; MILLER. JH; SUZUKI. DT; et al.; An Introduction to Genetic Analasys 7th edition, Bacterial Conjugation, 2000, ISBN-10: 0-7167-3520-2. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21942/>
- (16) - Transferência Horizontal de Genes, Março 2013 (Pesquisado em 08/10/2013) Disponível em: http://pt.wikipedia.org/wiki/Transfer%C3%A2ncia_horizontal_de_genes.
- (17) – GRIFFITHS. AJF; MILLER. JH; SUZUKI. DT; et al.; An Introduction to Genetic Analasys 7th edition, Bacterial Transformation, 2000, ISBN-10: 0-7167-3520-2. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21993/>
- (18) – BERNANDES, Paulo, Transformação em Bactérias - Gerando Variabilidade Genética, Blog do Paulo, 2010 (Pesquisado em: 09/10/2013) <http://paulobernandes.blogspot.pt/2010/11/para-2-em-transformacao-em-bacterias.html>
- (19) - ELIAN, Samir, O que não me mata me faz mais forte? – III: mecanismos de recombinação (parte I), ScienceBlogs, 2011 (Pesquisado em: 09/10/2013) <http://scienceblogs.com.br/meiodecultura/?s=fagos>
- (20) - CÂMARA, Fernando Portela, Variabilidade e Adaptação: As bases Genéticas da Teoria da Evolução, Universidade Federal Rio de Janeiro. Disponível em: https://www.google.pt/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0CDcQFjAB&url=http%3A%2F%2Fwww.microbiologia.ufrj.br%2Fdocumentos%2Fsetores%2Fevolucao_e_genetica.doc&ei=qBJMUpffNKSh7AaWoYCIDQ&usq=AFQjCNFwOixFoE_kd35JJ80Weod6f1dTvw&sig2=SL_UhoHx21cG-88PH42Daw
- (21) – GRIFFITHS. AJF; MILLER. JH; SUZUKI. DT; et al.; An Introduction to Genetic Analasys 7th edition, New York: W. H. Freeman; 2000, Prokaryotic Transposons, ISBN-10: 0-7167-3520-2. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21818/>

- (22) - PANKEY, G.A.; SABATH, L.D.; Clinical relevance of bacteriostatic versus bactericidal mechanisms of action in the treatment of Gram-positive bacterial infections, *Clinical Infectious Disease*, 2004; 38: 864-870. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14999632>
- (23) - CANTO, E., Em Dia Com as Ciências Naturais - Como Antibióticos as Bactérias? 2010, Nº9. (Pesquisado em: 07/09/2013) Disponível em: <http://www.moderna.com.br/lumis/portal/file/fileDownload.jsp?fileId=8A7A83CB30D6852A0130D7BC0E4E107A>
- (24) - INFARMED, Prontuário terapêutico 11. (1ª ed.), Dezembro de 2012 Lisboa: Infarmed, Ministério da Saúde. (Pesquisado em: 08/09/2013) Disponível em: <http://www.infarmed.pt/prontuario/frameprimeiracapitulos.html>
- (25) - TIPPER, Donald J.; Mode of action of β -lactam antibiotics, *Pharmacology & Therapeutics*, 1985; 27: 1-35. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0163725885900622>
- (26) - FERES, Magda {et Al.} Mechanisms of action of systemic antibiotics used in periodontal treatment and mechanisms of bacterial resistance to these drugs, *Journal of Applied Oral Science*, 2012, 3: 297 – 309. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1678-77572012000300002&script=sci_arttext
- (27) - SOUSA, João Carlos; Antibióticos Anti-bacterianos, (1), setembro 2001, pag. 38
- (28) - ANVISA, Modelo1: Antimicrobianos – Bases Teóricas e Uso Clínico, 2007. (Pesquisado em: 10/09/2013) Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/servicos/saude/control/rede_rm/cursos/rm_control/opas_web/modulo1/penicilinas.htm
- (29) - INFARMED Resumo das Características do Medicamento, Lentocilin, dezembro 2012. (Pesquisado em: 10/09/2013) Disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4965&tipo_doc=rcm
- (30) – INFARMED, Resumo das Características do Medicamento, Penicilina, dezembro 2012 (Pesquisado em: 10/09/2013) Disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=10476&tipo_doc=rcm
- (31) - INFARMED, Resumo das Características do Medicamento, Flucloxacilina dezembro 2012 (Pesquisado em: 10/09/2013) Disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=42533&tipo_doc=fi
- (32) - JOHNSON, Alan P. {et al.}, Resistance to Vancomycin and Teicoplanin: an Emerging Clinical Problem, *Clinical Microbiology Reviews*, 1990, 3: 280 – 291. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC358160/pdf/cmr00048-0092.pdf>
- (33) - STONE, K. John; STROMINGER, Jack L.; Mechanisms of Action of Bacitracin: Complexation With Metal Ion and C₅₅-isoprenyl Pyrophosphate, *Proc Natl Acad Sci*

U.S.A; 1971, 68: 3223 – 3227. Disponível em:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC389626/>

(34) - HAREL, Yael Meller; BAILONE, Adriana; BIBI, Eitan; Resistance to Bacitracin as Modulated by an *Escherichia coli* Homologue of the Bacitracin ABC Transporter BcrC Subunit from *Bacillus licheniformis*, JB jornal of Bacteriology, 1999, 181: 6176 – 6178. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC103648/>

(35) - NEWTON, B.A., The Properties and Mode of Action of the Polymyxin, Bacteriology Reviews, 1956, 20: 14 - 27. Disponível em:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC180843/>

(36) – INFARMED, Resumo das Características do Medicamento, Colistina, Novembro 2012. (Pesquisado em: 20/09/2013) Disponível em:
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=36279&tipo_doc=fi

(37) - SILVEIRA, Gustavo Pozza; Estratégias utilizadas no combate a resistência bacteriana , vol.29, n.4, pp. 844-855. ISSN 0100-4042. Disponível em:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_pdf&pid=S0100-40422006000400037&lng=en&nrm=iso&tlng=pt

(38) – INFARMED, Farmacovigilância, Informação Laboratórios – Determinação da sensibilidade ligada ao Cubicin (Daptomicina), Outubro 2013. (Pesquisado em: 20/09/2013) Disponível em:
http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/INFORMACAO_SEGURANCA/MATERIAIS_EDUCACIONAIS/A_E/teste_sensibilidade_cubicin.pdf

(39) - European Medicines Agency, Cubicin. 2013. Disponível em:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000637/human_med_000730.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

(40) - KOTRA, Lakshmi P.; HADDAD Jalal; MOBASHERY Shahriar; Aminoglycosides: Perspectives on Mechanisms of Action and Resistance and Strategies to Counter Resistance; Antimicrob Agents Chemother, 2000, 44: 3249 – 3256. Disponível em:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC90188/>

(41) - GUEDES, Maria Eugénia dos Santos; PACHECO, Maria João Amaral; Fernando, Sílvia Isabel de Aragão; Cloranfenicol, Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, Laboratório de Toxicologia, 2008. (Pesquisado?? a: 06/10/2013) Disponível em:
http://www.ff.up.pt/toxicologia/monografias/ano0708/g7_cloranfenicol/

(42) - TENSION T.; Lovmar M.; Ehrenberg M.; The mechanism of action of macrolides, lincosamides and streptogramin B reveals the nascent peptide exit path in the ribosome; journal of Molecular Biology; 2003, 330: 1005 – 1014. Disponível em:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12860123>

(43) – INFARMED, Folheto Informativo, Clindamicina, Junho 2005. (Pesquisado a: 06/10/2013) Disponível em:
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=1945&tipo_doc=fi

- (44) – INFARMED, Folheto Informativo, Linezolida, Junho 2011. (Pesquisado a: 06/10/2013) Disponível em:
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=31806&tipo_doc=rcm
- (45) - WEBER, J. Todd, Antimicrobial Resistance Beyond the Breakpoint, Issues in Infectious Diseases, B.W.J. Mahy, Karger, 2010, Vol 6, 2011 pp 35-50
- (46) - MONTEIRO, Ana Raquel Pinto; Resistência Adquirida a Quinolonas em Enterobacteriaceae isoladas de suinoculturas Portuguesas; Universidade Fernando Pessoa, Faculdade de Ciências, Porto 2011. Disponíveis em:
http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/2270/3/Mono_11494.pdf
- (47) – INFARMED, Resumo das Características do Medicamento, Rifampicina, Julho 2006. (Pesquisado a: 07/10/2013) Disponível em:
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=7563&tipo_doc=rcm
- (48) - TAVARES, Cátia Patricia; PINTO, Elisabete Ribeiro; Tuberculose – Riscos associados ao seu tratamento; Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, Janeiro de 2004. (Pesquisado em 07/10/2013) Disponível em
<http://www.ff.up.pt/toxicologia/monografias/ano0304/Tuberculose/doc/RIFAMPICINA.html>
- (49) – INFARMED, Resumo das Características do Medicamento, Metronidazol, Outubro 2012. (Pesquisado a: 07/10/2013) Disponível em:
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=3423&tipo_doc=rcm
- (50) - HARRINGTON, Robert D.; Case 1: Prophylaxis for Pneumocystis Pneumonia; 2010. (Pesquisado a: 08/10/2013) Disponível em:
<http://depts.washington.edu/hiv aids/oip/case1/discussion.html>
- (51) - Mundo farm., Ano 3, N.º16 – Maio/Junho de 2005, pag 72-74
- (52) - COURVALIN, Patrice, Vancomycin Resistance in Gram-positive Cocci, Clinical Infectious Diseases, 2006, 42: S25 – S34. Disponível em:
http://cid.oxfordjournals.org/content/42/Supplement_1/S25.long
- (53) - NIEDERHÄUSERN S. {et.al}; Vancomycin-resistance transferability from VanA enterococci to Staphylococcus aureus, Current Microbiology, 2011, 62: 1363 - 1367. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21234755>
- (54) - KAWALEC M., {et al.}; Selection of a teicoplanin-resistant *Enterococcus faecium* mutant during an outbreak caused by vancomycin-resistant enterococci with the vanB phenotype, Journal of Clinical Microbiology, 2001, 39: 4274 – 4282. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11724832>
- (55) - MOORE, Richard A.; CHAN, Lydia; HANCOCK, Robert E. W.; Evidence for two Distinct Mechanisms of Resistance to Polimyxin B in *Pseudomonas aeruginosa*, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1984, 26: 539 – 545. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC179960/pdf/aac00187-0121.pdf>

- (56) - ARAOS, Rafael; Daptomicina: características farmacológicas y aporte en el tratamiento de infecciones por cocáceas Gram positivas, *Revista Chilena de Infectologia*, 2012, 29:127 – 131. Disponível em: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182012000200001
- (57) - BAYER, Arnold S.; SCHNEIDER, Tanja; SAHL, Hans-Georg; Mechanisms of daptomycin resistance in *Staphylococcus aureus*: role of the cell membrane and cell wall; *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2013, 1277: 139 – 158. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1749-6632.2012.06819.x/full>
- (58) - LECLERCQ, Marie Paule; GLUPCZYNSKI Youri; TULKENS Paul M.; Aminoglycosides: Activity and Resistance, *Antimicrob Agents Chemother.* 1999, 43: 727–737. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC89199/>
- (59) - MULLANY, P.; ALLAN, E.; Warburton, P. J., Tetracycline resistance genes and mobile genetic elements from the oral metagenome. *Clinical Microbiology and Infection*, 2012 18: 58–61. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22647052>
- (60) - SPEER, Brenda S.; SHOEMAKER, Nadja B.; SALYERS, Abigail A.; Bacterial Resistance to Tetracycline: Mechanisms, Transfer and Clinical Significance, *Clinical Microbiology Reviews*, 1992, 5: 387 – 399. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC358256/pdf/cmr00041-0051.pdf>
- (61) - LECLERCQ, Roland; Mechanisms of Resistance to Macrolides and Lincosamides: Nature of the Resistance Elements and Their Clinical Implications, *Clinical Infectious Disease*, 2002, 34: 482 – 492. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11797175>
- (62) - KOBAYASHI, Claudia; SADOYAMA, Geraldo; VIEIRA, José, Determinação da resistência antimicrobiana associada em isolados clínicos de *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* em um hospital público de Goiânia, Estado de Goiás, *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 2009, 42: 404 – 410, Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0037-86822009000400009&script=sci_arttext
- (63) - TENOVER, Fred C. {et al.}; Accuracy of Six Antimicrobial Susceptibility Methods for Testing Linezolid against Staphylococci and Enterococci, *Journal of Clinical Microbiology*, 2007, 45: 2917 – 2922. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2045282/>
- (64) - MELERO, Inmaculada Quiles {et al.}; Mechanisms of Linezolid Resistance among Staphylococci in a Tertiary Hospital, *Journal of Clinical microbiology*, 2013, 51: 998–1001. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3592090/>
- (65) - SUTRE, Ana Filipa; Estudo molecular da resistência à rifampicina do complexo *Mycobacterium tuberculosis* numa população da Guiné-Bissau; Universidade de Lisboa, 2010. Disponível em: http://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/2579/1/ulfc090563_tm_A_Sutre.pdf

- (66) - CARVALHO, Wânia da Silva; Diagnóstico de resistência do *Mycobacterium tuberculosis* à rifampicina utilizando-se da reação em cadeia da polimerase; Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, 2007, 47. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbcf/v43n1/03.pdf>
- (67) - HIYAM H. El-Hajj, {et al.}; Detection of Rifampin Resistance in *Mycobacterium tuberculosis* in a Single Tube with Molecular Beacons, Journal of Clinical Microbiology, 2001, 39: 4131 – 4137. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC88498/>
- (68) - PANG Yu; {et al.}, Study of the Rifampin Monoresistance Mechanism in *Mycobacterium tuberculosis*, Antimicrobial Agents Chemotherapy, 2013, 57: 2893-900. Disponível em: <http://aac.asm.org/content/57/2/893.full>
- (69) – LAND, Kirkwood M., JOHNSON, Patricia J.; Molecular basis of metronidazole resistance in pathogenic bacteria and protozoa, Harcourt Publishers Ltd, 1999, 2:289 – 294. Disponível em: http://dna.kdnu.ucla.edu/parasite_course-old/trichomonas/subchapters/land%20and%20johnson.pdf
- (70) - KAAKOUSH ,N. O.; {et. Al}; A Redox Basis for Metronidazole Resistance in *Helicobacter pylori*; Antimicrobial Agents Chemotherapy 2009 53: 1884–1891. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2681531/#!po=3.33333>
- (70)
- (71) - JENKS P.J.; EDWARDS D.I.; Metronidazole resistance in *Helicobacter pylori*, International Journal of antimicrobial agents, 2002, 19: 1 -7. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11814762>
- (72) - MOSQUITO, Susan; {et al}, MECANISMOS MOLECULARES DE RESISTENCIA ANTIBIÓTICA EN *Escherichia coli* ASOCIADAS A DIARREA, Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública, 2011, 28: 648 – 656. Disponível em: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v28n4/a13v28n4.pdf>
- (73) - SKÖLD O.; Sulfonamide resistance: mechanisms and trends, Drug resistance Updates: reviews and commentaries in antimicrobial and anticancer chemotherapy, 2000, 3: 155 – 160. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11498380>
- (74) - ELIOPOULOS, George M.; Resistance to Trimethoprim-Sulfamethoxazole, Clinical Infectious Disease, 2001, 32: 1608 – 1614. Disponível em: <http://cid.oxfordjournals.org/content/32/11/1608.full>
- (75) - HUOVINEN P., {et al.}; Trimethoprim and sulfonamide resistance, Antimicrobial Agents Chemotherapy, 1995, 32: 279 – 289. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC162528/>
- (76) - DUARTE, Aída, Resistência aos antibióticos – um problema em saúde pública, Mundo Farmacêutico, Lisboa: jaspharma (3) Nº16 – Maio/Junho 2005, pag 73-74
- (77) ZIMERMAN, Ricardo Ariel, Uso Indiscriminado de Antimicrobianos e Resistência Bacteriana, Horus – Sistema Nacional de Gestão da Assistência Farmacêutica, Nº3 ,

2010. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Tema03-uso_indisc.pdf

(78) BRUNDTLAND, Gro Harlem, Fatores que contribuem com a resistência Vencendo a resistência microbiana World Health Report on Infectious Diseases 2000. Disponível em: <http://www.ccih.med.br/vencendoresistencia.html#3>