

A RELAÇÃO DO USO INDISCRIMINADO DE ANTIBIÓTICOS E O CONSEQUENTE SURGIMENTO DE SUPERBACTÉRIAS

THE RELATIONSHIP OF THE INDISCRIMINATED USE OF ANTIBIOTICS AND THE CONSEQUENT APPEARANCE OF SUPERBACTERIA

¹SILVA, M. S.; ¹FOGAÇA, G. E.; ^{2,3}MOMESSO, L. S.; ³LUDWIG, K. M.

¹Discente do Curso de Farmácia, Universidade Paulista – Unip – *Campus Assis-SP*

²Professor do Curso de Farmácia, Faculdades Integradas de Ourinhos-FIO/FEMM

³Professor de Curso de Farmácia, Universidade Paulista – Unip – *Campus Assis-SP*

RESUMO

As superbactérias estão entre os principais problemas emergentes do Brasil. Seja através do uso domiciliar ou em ambiente hospitalar, a prática incorreta do tratamento com antibióticos tem elevado a presença dessa recente ameaça. O objetivo deste trabalho foi relacionar o uso indiscriminado desses medicamentos com o surgimento desses novos inimigos. Para tal, uma revisão bibliográfica atual foi realizada visando foco nos antibióticos mais comuns, seus mecanismos de ação, os processos evolutivos das bactérias, os métodos de resistência utilizados por esses microrganismos e as práticas incorretas mais comuns em uso domiciliar e âmbito hospitalar que podem contribuir para a evolução das superbactérias. Apesar dos esforços de pesquisas para criação de novos medicamentos, a negligência pública e as falhas profissionais em prescrições e posologia são comportamentos prejudiciais ao combate contra a evolução bacteriana.

Palavras-chave: Antibióticos. Uso Indiscriminado. Resistência Microbiana. Superbactérias.

ABSTRACT

Superbacteria are between the main emergent problems of Brazil. Either through the domiciliary use or in hospital environment, practical the incorrect one of the treatment with antibiotics has raised the presence of this recent threat. The objective of this work was to relate the indiscriminate use of these medicines with the sprouting of these new enemies. For such a current bibliographical revision was carried through aiming at focus in the antibiotics most common, its mechanisms of action, the evolutionary processes of the bacteria, the methods of resistance used by these incorrect practical microorganisms and the more common in domiciliary use and hospital scope that can contribute for the evolution of superbacteria. Although the efforts of research for medicine creation new, the public recklessness and the professional imperfections in lapsing and dosage are harmful behaviors to the combat against the bacterial evolution.

Keywords: Antibiotics. Indiscriminate Use. Microbial Resistance. Superbacteria.

INTRODUÇÃO

Antibiótico, termo inicialmente usado por Waksman em 1942, definiu como denominaríamos substâncias provenientes de microrganismos, sejam estes bactérias, fungos, entre outros, antagonistas ao desenvolvimento da vida de outros microrganismos em grandes meios bioquímicos como o corpo humano. Com a vinda do uso cotidiano do termo, este começou a se referir também aos agentes antibacterianos sintéticos (como quinolonas e sulfonamidas). Estas substâncias

foram conhecidas a partir da observação em amostras de fezes, onde algumas bactérias eram capazes de inibir ou até destruir outras. (SERRA, 2002)

Em 1940, a partir dos primeiros estudos sobre o extrato de *Penicillium notatum*, a penicilina, começou sua sintetização e produção pela “School of Patology at Oxford”, onde a mesma era insuficiente por ser rapidamente excretada pelo corpo. Em contramedida, a penicilina passou a ser isolada da própria urina dos pacientes e reaproveitada para novas aplicações. Através desses métodos os combates contra as infecções por estreptocócicas e estafilocócicas foram vencidos revolucionando o campo médico durante a Segunda Guerra Mundial e dando origem a classe de antibióticos beta-lactâmicos. (PAZIAN; SASS, 2006)

Com os estudos futuros entendeu-se que cada microrganismo tinha características que o tornariam resistente a certas técnicas medicamentosas motivando assim o surgimento de novas classes de antibióticos com diferenciados mecanismos de ação. Woods e Fields seguiram com estudos de ação das sulfonamidas desenvolvendo substâncias para enfrentar cada microrganismo, explorando os campos da anatomia, metabolismo e composição química das bactérias. Isso permitiu o surgimento de novos antibióticos derivados dos que já existiam, mas com propriedades iguais que acabavam se chocando com o maior desafio da batalha contra esses microrganismos, a resistência bacteriana. (SERRA, 2002)

A resistência bacteriana tem se mostrado um problema de saúde que vem evoluindo no mundo e no Brasil, principalmente em sua direta ligação com a mortalidade de pacientes que já apresentam infecções comuns, mas devido ao uso indiscriminado de antibióticos, levam a resistência das bactérias aos tratamentos mais convencionais. (SOUZA et al., 2016)

Resistências essas consequentes de mecanismos bioquímicos tais como: redução da permeabilidade da membrana, e fluxo da droga, modificação ou degradação do antibiótico, presença de uma segunda enzima que executa a reação metabólica inibida e síntese de altos níveis da enzima cuja ação é bloqueada pela droga. (SANTOS et al., 2017)

Esses mecanismos de ação das bactérias precisam ser estimulados para que aumentem a resistência do microrganismo, estímulos esses causados pelo uso incorreto dos antibióticos. Entre esses usos inadequados se encontram a prescrição de antibióticos para infecções virais, uma tentativa ineficaz que aumenta o uso

excessivo levando a conseqüente resistência bacteriana da flora presente no corpo, e erros de dosagem e duração de tratamento levando assim ao extermínio parcial e provendo a resistência bacteriana as sobreviventes. (SANTOS et al., 2017)

Métodos alternativos para combater o surgimento das superbactérias como esterilização de uniformes e formação adequada de profissionais existem, contudo, o uso indiscriminado dos antibióticos tem subido e o uso de novas fórmulas medicamentosas de espectro cada vez mais amplo também, eventos que nos levam a um ciclo vicioso tornando as bactérias cada vez mais resistentes. (SOUZA et al., 2016)

Com base nessas informações, o objetivo deste trabalho consiste em relacionar o uso indiscriminado de medicamentos antimicrobianos com o surgimento de bactérias resistentes.

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo constitui-se de um levantamento de literatura especializada, realizado entre agosto e setembro de 2018, no qual realizou-se uma consulta a publicações dos últimos 20 anos a respeito das superbactérias. Para tanto, foram realizadas buscas nas bases de dados nacionais e internacionais disponíveis *on line*, tais como Scielo, MedLine, PubMed e Lilacs, além do Google Acadêmico. A busca nos bancos de dados foi realizada utilizando terminologias associadas aos antibióticos beta-lactâmicos, resistências bacterianas, superbactérias e a evolução e uso indiscriminado de antibióticos.

Foram incluídas as publicações que envolviam os mecanismos de resistência microbiana, bem como aqueles que descreviam a respeito das principais bactérias envolvidas com o crescimento da resistência microbianas a antibióticos.

Logo em seguida, buscou-se estudar e compreender as principais relações entre o uso indiscriminado dos antibióticos e o processo de surgimento das superbactérias.

DESENVOLVIMENTO

Uma alteração no genoma é denominada mutação. O fato de ocorrer uma alteração na sequência de ácido desoxirribonucleico (DNA) leva a diferenciação das proteínas, podendo originar assim bactérias resistentes. (SANTAJIT; INDRAWATTANA, 2016)

Inúmeros fatores influenciam a taxa de mutação dos genes envolvidos nos processos de resistência como antibióticos que atuam de forma lenta, entre outros. (MUNITA et al., 2016)

Contudo, não existem apenas mutações benéficas para as bactérias, pois algumas levam a uma diminuição da homeostase celular. As bactérias que apresentam mutações benéficas nos genes envolvidos no mecanismo de ação dos antibióticos sobrevivem, logo o antibiótico permite a eliminação de bactérias que lhe são suscetíveis e a sobrevivência das bactérias resistentes (COX; WRIGHT, 2013).

As bactérias podem adquirir material genético através de três métodos essencialmente segundo Burmeister (2015):

1. Conjugação: transferência direta de material genético entre bactérias;
2. Transformação: incorporação de material genético a partir do meio envolvente;
3. Transdução: transferência de material genético através de bacteriófagos.

A classe dos antibióticos Beta-Lactâmicos divide-se nas seguintes subclasses: Penicilinas, Cefalosporinas, Carbapenemos e Monobactamos. Estes apresentam em comum um anel beta-lactâmico que é responsável pelo mecanismo de ação, enquanto que as cadeias laterais são responsáveis pelas características farmacológicas e espectro de ação. É importante apontar que os Beta-Lactâmicos apresentam ação bactericida. (LAKSHMI et al., 2014; GUIMARÃES, MOMESSO, PUPO, 2010)

Os Beta-Lactâmicos tem como mecanismo de ação a inibição da síntese na parede celular bacteriana. A parede celular é constituída essencialmente por peptidoglicano responsável pela forma e rigidez da parede celular. Os antibióticos Beta-lactâmicos inibem o domínio transpeptidase, originando a não ligação das cadeias de péptidos e assim impede a formação peptidoglicano. A estrutura da Penicilina é muito parecida com as estruturas presentes no substrato da formação do peptidoglicano, surgindo assim uma ligação covalente com as moléculas de antibiótico e conseqüentemente não vai ocorrer a conclusão da formação de peptidoglicano. (LAKSHMI et al., 2014; GUIMARÃES, MOMESSO, PUPO, 2010)

Os Beta-Lactâmicos apresentam um grande espectro de ação, tendo ação contra bactérias Gram-positivo e Gram-negativo. As Gram-negativo possuem

diversos mecanismos de resistência tendo como mais comum a produção de beta-lactamases. Beta-Lactamases de espectro estreito são ativas contra Penicilinas, enquanto que as de largo espectro podem ser ativas contra todos os Beta-Lactâmicos. (FERNANDES; AMADOR; PRUDÊNCIO, 2013)

Cefalosporinas de largo espectro são utilizadas em infecções graves por Gram-negativo. As resistências a esta classe deram início em ambiente hospitalar, mas nos dias de hoje está presente na comunidade. Em casos de bactérias resistentes a Cefalosporinas, os Carbapenemos são a única opção. Se as bactérias forem resistentes a esta subclasse, são resistentes a todos os outros de Beta-Lactâmicos. (CDC, 2013)

A resistência das bactérias aos antibióticos Beta-Lactâmicos, segundo Chellat; Raguž & Riedl (2016), deve-se a quatro mecanismos principais:

1. Diminuição da permeabilidade;
2. Expulsão das moléculas de antibiótico através de bombas de efluxo;
3. Inativação enzimática da molécula de antibiótico;
4. Alterações no alvo dos antibióticos.

As superbactérias atualmente mais presentes são Gram-negativo, sendo a causa mais frequente de infecções graves. As bactérias Gram-positivo são consideradas um problema, mas menos emergente. Bactérias como *Acinetobacter* spp., as da família Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria gonorrhoeae* e *Staphylococcus aureus* apresentam resistências aos antibióticos Beta-Lactâmicos que são consideradas preocupantes. Isso leva a reconhecer que é necessário o conhecimento dos mecanismos de resistência para que se consiga solucionar este problema. (CENTER FOR DISEASE DYNAMICS ECONOMICS & POLICY, 2015)

As pessoas têm feito o uso abusivo de antibióticos com maior frequência no decorrer do tempo, principalmente pela praticidade em adquiri-los. Tal prática não está necessariamente ligada à falta de conhecimento das pessoas sobre os riscos do uso inadequado dos antibióticos, mas sim a presença do hábito negligente que se mantém. (MARTINS, 2015)

As principais motivações para essa prática se dão com intenção de acabar com uma dor rapidamente, de recomendações de amigos ou parentes, e da facilidade em se adquirir o medicamento de outros intermediários que não um farmacêutico. (MARTINS, 2015)

Em âmbito hospitalar, a posologia inadequada tem se mostrando o erro mais frequente em prescrições. Informações e orientações posológicas errôneas contribuem para um tratamento ineficaz resultante do surgimento das superbactérias. (SANTOS, 2017)

Ressalta-se que o uso indiscriminado dos medicamentos antimicrobianos é o fator que mais tem contribuído para a resistência bacteriana e contribuído para o surgimento das superbactérias.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através da pesquisa se tornou claro que o surgimento das superbactérias é um problema emergente e mais presente em nossa sociedade do que se imagina.

Apesar das fontes bibliográficas apresentarem o entendimento do processo evolutivo bacteriano e das ações dos antibióticos e suas respectivas resistências bacterianas, ainda é insuficiente para acompanhar as recorrentes evoluções. Evoluções essas consequentes de erros por parte de profissionais considerados capacitados e negligencia do público em seguir as formas corretas de tratamento, um problema diretamente ligado a conscientização pública.

REFERÊNCIAS

BURMEISTER, A. R. Horizontal Gene Transfer. **Evolution, Medicine and Public Health**, v. 2015, p. 193-194, 2015.

CDC. **Antibiotic resistance threats in the United States**, 2013. U. S. Department of Health and Human Services, v. 1, p. 114, 2013.

CENTER FOR DISEASE DYNAMICS ECONOMICS & POLICY. **The State of the world's antibiotics** 2015. Centre for Disease Dynamics, Economics & Policy, DDEP: Washington, D.C, p. 1–84, 2015.

CHELLAT, M. F.; RAGUŽ, L.; RIEDL, R. Targeting Antibiotic Resistance. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 55, p. 6600–6626, 2016.

COX, G.; WRIGHT, G. D. Intrinsic antibiotic resistance: Mechanisms, origins, challenges and solutions. **International Journal of Medical Microbiology**, v. 303, p. 287-292, 2013.

FERNANDES, R.; AMADOR P.; PRUDÊNCIO C. **B-Lactams: chemical structure, mode of action and mechanisms of resistance**. Disponível em: <<http://recipp>>.

ipp.pt/bitstream/10400.22/7041/8/Art_FernandesRuben2_2013.pdf>. Acesso em: 31 ago. 2018.

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

LAKSHMI, R.; NUSRIN, K. S.; GEORGY, S. A.; SREELAKSHMI, K. S. Role of Beta Lactamases in Antibiotic Resistance: a Review. **International Research Journal of Pharmacy**, v. 5, p. 37-40, 2014.

MARTINS, G. S.; MANGIAVACCHI, B. M.; BORGES, F. V.; LIMA, N. B. Uso indiscriminado de antibióticos pela população de São José do Calçado (ES) e o perigo das superbactérias. **Acta Biomedica Brasiliensia**, v. 6, n. 2, p. 84-96, 2015.

MUNITA, J. M.; ARIAS, C. A.; UNIT, A. R.; SANTIAGO, A. **Mechanisms of Antibiotic Resistance**. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4888801/>>. Acesso em: 31 ago. 2018.

PAZIAN, G. M.; SASS, Z. F. S. Resistência Bacteriana a Antibióticos. **Revista Cesumar**, Maringá, v. 11, n. 1, p. 157-163, 2006.

SANTAJIT, S.; INDRAWATTANA N. **Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens**. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/bmri/2016/2475067/>>. Acesso em: 30 ago. 2018.

SANTOS, A. P.; SILVA, D. R.; CAIRES, D. R.; BARBIÉRI, R. S. **Uso indiscriminado de antibióticos pelos estudantes de uma universidade do nordeste de Minas Gerais**. Disponível em: <https://conacones.com.br/2017/anais/anais/assets/uploads/trabalhos/06232017_140650.pdf>. Acesso em: 29 ago. 2018.

SERRA, H. A. **A História dos Antibióticos**. Disponível em: <http://profiva.dominiotemporario.com/doc/Micro_A%20Historia%20dos%20Antibioticos.pdf>. Acesso em: 28 ago. 2018.

SOUZA, Y.; COSTA, K. R. A.; SANTIAGO, S. B. **Superbactérias: Um Problema Emergente**. Disponível em: <http://www.faculdadealfredonasser.edu.br/files/Pesquisar_4/05-12-2016-21.28.50.pdf>. Acesso em: 29 ago. 2018.