

Ciência Atual

Revista Científica
Multidisciplinar das
Faculdades São José

2018

Volume 12 | Nº2



FACULDADES
SÃO JOSÉ

ISSN 2317-1499

Danielle Vieira de Assis dos Santos

Acadêmica de Fisioterapia – Faculdades São José

Gabriella Alves de Oliveira

Acadêmica de Fisioterapia – Faculdades São José

Lailson Guilherme Pacheco

Acadêmico de Odontologia – Faculdades São José

Lílian Maria de Oliveira Faria

Farmacêutica. Mestre em Ciências Farmacêuticas -UFRJ. Docente das Faculdades São José

Júlia Claro da Cunha

Bióloga. Mestre em Saúde Pública pela ENSP/FIOCRUZ. Docente das Faculdades São José e FABA

Thiago Manchester de Mello

Biólogo. Mestre em Ciências Biológicas UFRJ. Docente das Faculdades São José

RESUMO

Antibióticos ou antimicrobianos, são drogas naturais ou sintéticas capazes de inibir o crescimento microbiano (bacteriostáticos) ou causar a morte das bactérias (bactericidas). Os antimicrobianos correspondem a uma classe de fármacos que é consumida frequentemente em hospitais e ambulatórios. Entretanto, são os únicos agentes farmacológicos que não afetam somente aos pacientes que os utilizam, mas também interferem de forma significativa no ambiente hospitalar por alteração da ecologia microbiana. O uso indiscriminado e não racional destes fármacos provoca, a médio e longo prazo, a resistência bacteriana aumentando a duração das doenças e possível óbito. Os custos dos cuidados de saúde também aumentam com internações mais prolongadas e a necessidade de cuidados intensivos. O presente estudo é uma revisão de literatura, tendo como objetivo específico discutir sobre o mecanismo de ação das diferentes classes de antibióticos e o mecanismo de resistência desenvolvido pelas bactérias. A busca por artigos foi realizada nas bases de dados MEDLINE/PUBMED, LILACS e SciELO entre 2000 a 2010, período em que houve um número significativo de publicações nesta área. A compreensão das causas e consequências do uso não racional desses medicamentos, contribui para minimizar o surgimento dessas superbactérias.

Palavras-Chave: antibiótico, resistência bacteriana, antimicrobiano, mecanismo de ação de antibióticos.

ABSTRACT

Antibiotics or antimicrobials are natural or synthetic drugs capable of inhibiting microbial growth (bacteriostats) or killing bacterial (bactericidal) bacteria. Antimicrobials correspond to a class of drugs that are frequently consumed in hospitals and outpatient clinics. However, they are the only pharmacological agents that affect not only the patients who use them, but also significantly interfere in the hospital environment due to altered microbial ecology. The indiscriminate and non-rational use of these drugs causes, in the long term, bacterial resistance increasing the duration of the diseases and the risk of death. The costs of health care also increase with longer hospitalizations and the need for intensive care. The present study is a review of the literature, with the specific objective of discussing the mechanism of action of the different classes of antibiotics and the mechanism of resistance developed by the bacteria. The search for articles was carried out in the MEDLINE / PUBMED, LILACS and SciELO databases from 2000 to 2010, during which time a significant number of publications were published in this area. Understanding the causes and consequences of the non-rational use of these drugs contributes to minimizing the appearance of these superbugs.

Keywords: words: antibiotic, bacterial resistance, antimicrobial, mechanism of action of antibiotics.

INTRODUÇÃO

Antibióticos são substâncias químicas derivadas de organismos vivos ou produzidos por eles, capazes de inibir processos vitais de outros organismos. Os primeiros antibióticos foram isolados de microrganismos, mas alguns são obtidos de plantas e animais superiores. A literatura registra milhares de antibióticos, dos quais muitos são de origem microbiana. Embora os antibióticos, em sua maioria, sejam produzidos por microrganismos, alguns resultam de modificação química de antibióticos conhecidos ou de metabólitos microbianos: por exemplo, penicilinas e cefalosporinas semi-sintéticas, tetraciclina e rifamicinas modificadas, clindamicina e troleandomicina são apenas alguns. Há também antibióticos obtidos inteiramente por síntese, como é o caso de cloranfenicol. Alguns antibióticos são potencialmente nefrotóxicos como a bacitracina, estreptomicina, vancomicina e outros. Por outro lado, alguns são hepatotóxicos como o cloranfenicol, eritromicina, oleandomicina e outros. (WALSH, 2003).

A história dos antibióticos teve início com Fleming, em 1928, que se dedicou a estudar a bactéria *Staphylococcus aureus* após voltar da Primeira Guerra Mundial, quando descobriu então o efeito bactericida de um fungo *Penicillium* que agia destruindo essas bactérias. A partir dessa experiência despreziosa, foi criado o primeiro antibiótico, a penicilina. Porém, a penicilina só foi verdadeiramente isolada em 1938 por Ernst B. Chain e Howard W. Florey, e somente em 1940 foi utilizada em humanos (JBRAS, 2009).

A descoberta de antibióticos eficientes no tratamento de infecções bacterianas reduziu consideravelmente o número de mortes causadas por doenças infecciosas (SILVEIRA et al., 2006), sendo considerados os fármacos prescritos com maior frequência e utilizados de maneira incorreta, compreendendo quase um terço das prescrições (FUCHS, 2010).

Existe um problema relacionado ao uso excessivo desses medicamentos que ocasiona o desenvolvimento de microrganismos potencialmente resistentes a qualquer tratamento, causando consequências ao paciente e podendo levar ao óbito. Esse problema refere-se à resistência bacteriana (SANTOS, 2004; NICOLINI, 2013). Dentre as inúmeras espécies de parasitas que se tornaram resistentes a antimicrobianos, destacam-se: *Mycobacterium tuberculosis*, *Plasmodium falciparum* (protozoário), *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Enterococcus* e *Staphylococcus aureus* (SADER, 2002).

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Resistência Bacteriana

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2014), a resistência antimicrobiana acontece naturalmente ao longo do tempo, geralmente por meio de mudanças genéticas. No entanto, o mau uso e o uso excessivo de antibióticos está acelerando esse processo. De acordo com a OMS, bactérias que causam doenças como tuberculose, pneumonia e infecções do trato urinário estão se tornando cada vez mais resistentes aos antibióticos disponíveis no mercado.

As Bactérias normalmente sofrem mutações até se tornarem imunes a antibióticos, entretanto, a má utilização desses fármacos, como prescrição desnecessária por profissionais da saúde ou suspensão prematura de tratamento por pacientes, faz com esse processo biológico natural ocorra mais rapidamente. A OMS estima que cerca de 50% das prescrições de antimicrobianos são efetivamente desnecessárias (OMS, 2005).

Além de provocar bactérias resistentes, o uso indiscriminado de antibióticos provoca maior incidência de efeitos colaterais (SANTOS, 2004). Dentre esses efeitos adversos estão inclusos a interação medicamentosa com anticoncepcionais, que pode ocasionar a redução dos efeitos contraceptivos (SANTOS e LOYOLA, 2006), e a maioria pode causar reações alérgicas, náuseas, vômitos e diarreia (HAUSER, 2009).

Segundo Del Fiol et al. (2010), uma das causas para o uso inadequado dos antimicrobianos é a qualidade das informações que o paciente possui para a utilização adequada desses medicamentos. A falta de informações no ato da consulta e orientações sobre a posologia e tempo de tratamento com antibiótico ao paciente, pode levá-lo a suspender o tratamento logo que apresentar melhora de seu quadro clínico, deixar de administrar o remédio nos intervalos corretos ou utilizar de maneira inadequada. De acordo com Nicolini et al. (2013), para não haver ineficácia ao tratamento, a reincidência da doença, reações adversas e à seleção de bactérias resistentes, o paciente deve estar ciente do tempo de duração e do intervalo entre as administrações do fármaco, cooperando assim com o tratamento. O diagnóstico correto também contribui para que ocorra sucesso no tratamento, é importante que o profissional seja capaz de diferenciar as infecções causadas por vírus daquelas causadas por bactérias, seja pela presunção ou a confirmação do agente patogênico que causa a infecção, só assim poderá se fazer a escolha adequada do antibiótico. (DEL FIOLE et al., 2010).

Medidas que podem reduzir o surgimento de espécies de bactérias resistentes e preservar a eficácias dos antimicrobianos existentes, seriam a oferta de educação continuada aos médicos e equipe multiprofissional, bem como, o fornecimento de informações aos pacientes que fazem a utilização de antibióticos sobre os riscos causados pelo uso não racional (OLIVEIRA e MUNARETTO, 2010).

A Diretriz Nacional para o Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde (2016), prevê que a escolha do antibiótico deve seguir critérios estabelecidos e o protocolo indicado é o que segue:

- Terapia empírica (inicial) - quando o agente (microorganismo) não foi identificado e existe risco na espera: escolher antibiótico de largo espectro (são antibióticos que atingem grande número de microrganismos nas doses terapêuticas. Ex: penicilina, tetraciclina, cefalosporina) ou associações.
- Terapia racional (definitiva) - o agente agressor foi identificado: utilizar antibiótico de espectro estreito (Ex: penicilina de pequeno espectro, eritromicina, lincomicina) e atóxico.
- Terapia profilática- cirurgias ou contato íntimo com a bactéria: escolher o mais indicado. Ex: trimetoprim + sulfametoxazol

Guimarães (2010) indica diversas razões que justificam a necessidade urgente de novos agentes antibióticos como o fato das doenças infecciosas serem a segunda maior causa de mortalidade do mundo, as altas taxas de resistência microbiana (especialmente em ambientes hospitalares), o decréscimo constante de novos agentes antimicrobianos aprovados pela agência americana de regulação (Food and Drug Administration – FDA) e a necessidade de agentes que atuem por mecanismos de ação diferentes aos fármacos disponíveis no mercado.

Antibióticos: mecanismo de ação e mecanismo de resistência bacteriana

Os antimicrobianos podem ser classificados de várias maneiras, considerando seu espectro de ação, o tipo de atividade antimicrobiana, o grupo químico ao qual pertencem e o mecanismo de ação. Uma forma simplificada de classificação é em relação ao tipo de atividade antimicrobiana: bactericida ou bacteriostático. No primeiro caso quando causa a morte de bactérias em números de até cerca de 99,99%, através de mecanismos como inibição irreversível da replicação do DNA. Já os antibióticos bacteriostáticos são aqueles que inibem o crescimento das bactérias no meio, sendo necessária atuação externa para eliminação das mesmas, tarefa do sistema imunológico na presença de organismos infecciosos no corpo humano (Hauser, 2009).

No presente estudo é utilizada a classificação de acordo com o mecanismo de ação do fármaco, já que o objetivo é focar no processo da resistência bacteriana.

Quadro 1: Mecanismo de ação das principais classes de antimicrobianos

MECANISMO DE AÇÃO DO FÁRMACO (local de ação)	AGENTE FARMACOLÓGICO
Parede celular	<u>β lactâmicos</u>
	<u>Glicopeptídeos</u>
Membrana Celular	<u>Polimixinas</u>
	<u>Daptomicinas</u>
Síntese Proteica	<u>Aminoglicosídeos</u>
	<u>Tetraciclina</u>
	<u>Macrolídeos</u>
	<u>Cloranfenicol</u>
DNA – função e estrutura	<u>Quinolonas</u>
Síntese das Purinas	<u>Sulfonamidas</u>
Síntese do Ácido Fólico	

Antimicrobianos de ação na parede celular:

Os agentes β lactâmicos são sem dúvida os que impulsionaram a antibioticoterapia, com a penicilina sendo o fármaco de destaque nesta categoria. São moléculas caracterizadas pela presença do anel β lactâmico em sua estrutura, possuindo ação bactericida (figura 1).

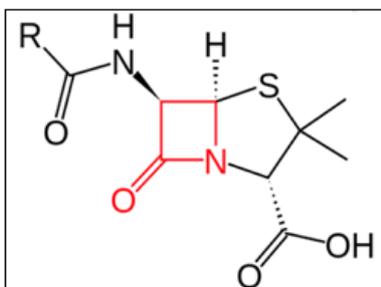


Figura 1: Anel β lactâmico

Beta lactâmicos atuam por inibição da síntese da parede celular bacteriana. A síntese da camada de peptidoglicano da parede envolve a participação da proteína ligadora de penicilina (PBP: penicillin binding protein), que atua como enzima neste processo. Os β lactâmicos exercem sua ação antimicrobiana ao se ligarem e inativarem as PBPs. Assim, pela ação inibitória na síntese da parede celular, a bactéria sofre lise osmótica. É importante mencionar que cada droga da classe pode apresentar afinidade variável por diferentes PBPs.

O principal mecanismo de resistência bacteriana aos antibióticos β -lactâmicos é através da produção de enzimas que apresentam grupos nucleofílicos (em geral, resíduos do aminoácido serina) capazes de promover a abertura do anel β -lactâmico (figura 2).

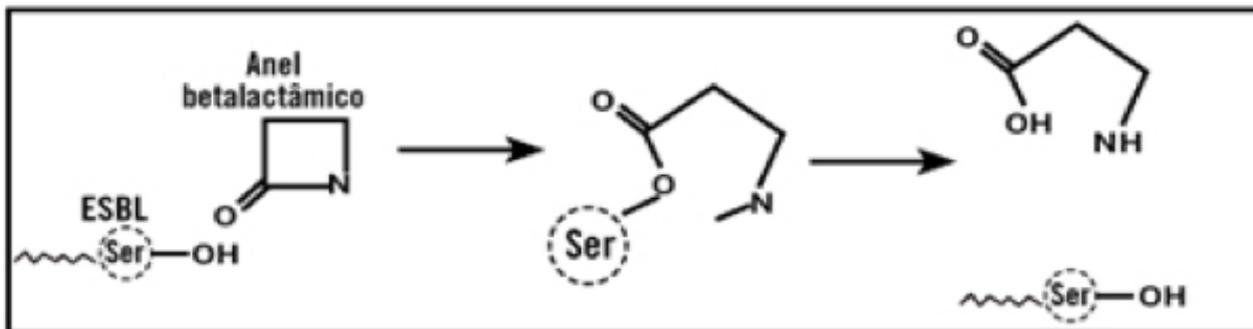


Figura 2: Mecanismo de hidrólise de antibiótico betalactâmico por ESBL
Adaptado Livermore (1995).

ESBL - betalactamases de espectro estendido; SER = serina

Os principais representantes desta classe de antimicrobianos, que possuem ação bactericida através do impedimento da formação da parede bacteriana, são a penicilina, as cefalosporinas, os carbapenems e monobactams (figura 3).

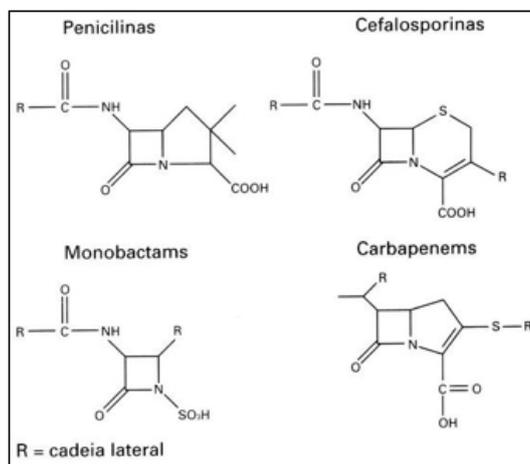


Figura 3: Estrutura dos antibióticos beta-lactâmicos (Williams, 1999).

Antimicrobianos de ação na membrana celular:

Dois grupos farmacológicos de antimicrobianos com este mecanismo de ação: são as polimixinas e as daptomicinas (figura 4). As primeiras interagem com a molécula de polissacarídeo da membrana externa das bactérias gram-negativas, retirando cálcio e magnésio, necessários para a estabilidade da molécula de polissacarídeo. Esse processo é independente da entrada do antimicrobiano na célula bacteriana e resulta em aumento de permeabilidade da membrana com rápida perda de conteúdo celular e morte da bactéria. (FUCHS, 2010).

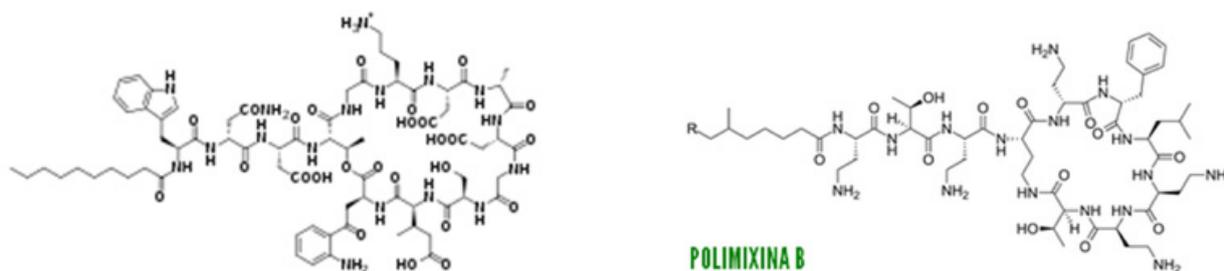


Figura 4: Daptomicina e Polimixina

Já nas daptomicinas o mecanismo de ação consiste na ligação da droga à membrana celular bacteriana levando à rápida despolarização do potencial de membrana, o que determina a inibição da síntese de proteínas, DNA e RNA, além do extravasamento de conteúdo citoplasmático e morte bacteriana.

O principal mecanismo de resistência natural e adquirida dos Gram-negativos às polimixinas envolve modificações da membrana externa lipopolissacarídica através de alterações no lipídeo A, que é porção do LPS mais próxima dessa membrana. Isso resulta na alteração da carga negativa da superfície da célula bacteriana e na redução da afinidade com a carga positiva do antibiótico, dificultando a interação entre o fármaco e a membrana externa da célula (RIGATTO, 2011).

Antimicrobianos de ação na síntese proteica:

Estes fármacos atuam a nível ribossômico na síntese das proteínas bacterianas. Enquanto uns agem na unidade 30S do ribossomo outros atuam na unidade 50S. A figura 5 especifica as classes farmacológicas, seus principais representantes, espectro de ação e local de ação.

Classe	Fármaco	Espectro ação	Local de ação
Aminoglicosídeos	Amicacina	Bactérias aeróbias Gram -	30 S
	Gentamicina		
	Neomicina		
	Netilmicina		
Tetraciclina e Cloranfenicol	Estreptomina	Bactérias Gram -, Gram + aeróbias e anaeróbias, espiroquetas, riquetsias, micoplasma, clamídeas	30 S
	Minociclina		
Macrólidos	Doxiciclina	Bactérias anaeróbias, Gram -	50 S
	Cloranfenicol		
	Clarithromicina	Bactérias Gram -, Gram + anaeróbias e aeróbios	
	Azitromicina		
	Eritromicina		
	Espiramicina		
	Roxitromicina		
Telitromicina			
Clindamicina	Bactérias anaeróbios Gram -		
Linezolid	Bactérias Gram +	ARN t	

Figura 5: Antibióticos inibidores da síntese proteica

Disponível em: <http://recil.grupolusofona.pt/jspui/bitstream/10437/4632/1/Monografia%20Mecanismos%20de%20Resist%C3%Aancia%20a%20Antibi%C3%B3ticos.pdf>

O mecanismo de ação dos aminoglicosídeos e das tetraciclina 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 RNAr causando uma leitura errada da RNAm. Isto conduz a uma sequência errada de proteínas codificadas que ao serem incorporadas na membrana celular afetam a sua permeabilidade, conduzindo ao efluxo de moléculas e íons vitais para a bactéria (Feres, 2012).

A modificação enzimática é o mecanismo mais comum de resistência aos aminoglicosídeos. Este tipo de mecanismo pode resultar em alto grau de resistência a estes agentes antimicrobianos. Os genes responsáveis por esta resistência encontram-se geralmente em plasmídios ou transposons. Atualmente, mais de 50 enzimas modificadoras de aminoglicosídeos já foram descritas e classificadas como: N-acetiltransferases; O-adeniltransferases; O-fosfotransferases.

Os aminoglicosídeos contêm em sua estrutura grupos amino ou hidroxila, os quais podem ser modificados pelas enzimas acima, produzidas por isolados bacterianos. Os aminoglicosídeos modificados nestes grupamentos perdem a habilidade de se ligar ao ribossomo e, conseqüentemente, de inibir a síntese proteica bacteriana.

Já nas tetraciclinas os mecanismos de resistência bacteriano incluem a inativação enzimática da molécula do antibiótico, alteração da permeabilidade da membrana, bombas de efluxo e alterações do alvo (Choppra, 2001). A resistência bacteriana ao cloranfenicol é feita pela enzima cloranfenicol-acetil-transferase (CACT), fazendo com que a droga perca afinidade pelo seu alvo, conforme figura 6.

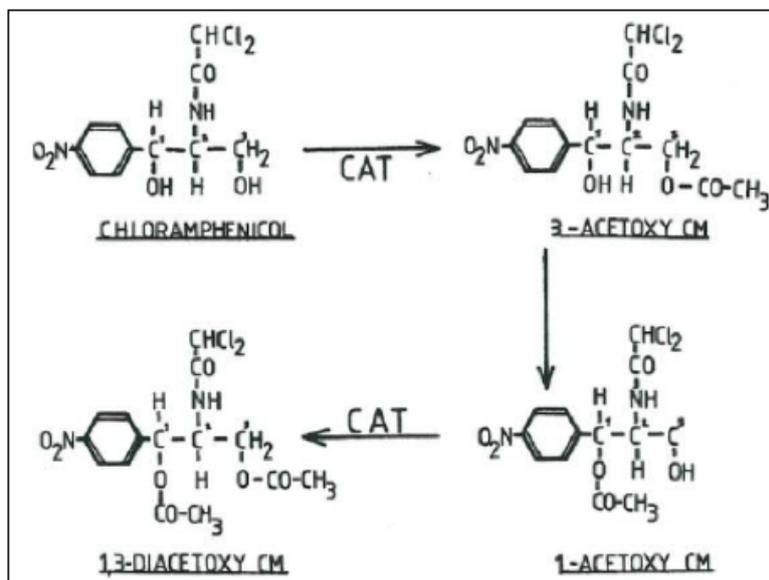


Figura 6: Inativação do cloranfenicol pela CACT

Os macrolídeos apresentam geralmente efeito bacteriostático com inibição da síntese proteica, mas quando usados em concentrações elevadas, apresentam efeito bactericida. Atua ligando-se a receptores da subunidade 50S do ribossoma, impedindo as reações de transpeptidação e translocação, com consequente inibição da síntese protéica (Fuchs, 2010).

Antimicrobianos de ação como Inibidores da Síntese do Ácido Nucleico:

A atividade bactericida das quinolonas resulta da inibição do DNA girase ou topoisomerase II, enzima que torna a molécula de DNA compacta e biologicamente ativa, essencial à replicação e transcrição do DNA bacteriano. A inibição desta enzima impede a duplicação do DNA, ficando sua estrutura tridimensional modificada. Este evento provoca um processo de síntese protéica descontrolada o que justifica a ação bactericida da droga (Amato, 2007).

A resistência bacteriana ocorre, principalmente, por alteração na enzima DNA girase, que passa a não sofrer ação do antimicrobiano. Pode ocorrer por mutação cromossômica nos genes que são responsáveis pelas enzimas alvo (DNA girase e topoisomerase IV) ou por alteração da permeabilidade à droga pela membrana celular bacteriana (porinas). É possível a existência de um mecanismo que aumente a retirada da droga do interior da célula (bomba de efluxo) (Fuchs, 2010).

Antimicrobianos de ação como Inibidores da Síntese do Ácido Nucleico

Agem pelo efeito sinérgico entre o sulfametoxazol, principal representante das sulfonamidas, e o trimetoprim, tornando o poder bacteriostático mais forte por cada fármaco atuar em passos diferentes do metabolismo do ácido fólico (figura 7). Como são estruturalmente semelhantes ao PABA (ácido para-aminobenzóico), as sulfas competem com esse pelo sítio ativo da enzima dihidropteroato sintetase responsável pela síntese do dihidropteroato (ácido dihidrofólico) sendo incorporadas em vez dele. Os microorganismos que usam folatos exógenos não são sensíveis ao efeito sinérgico.

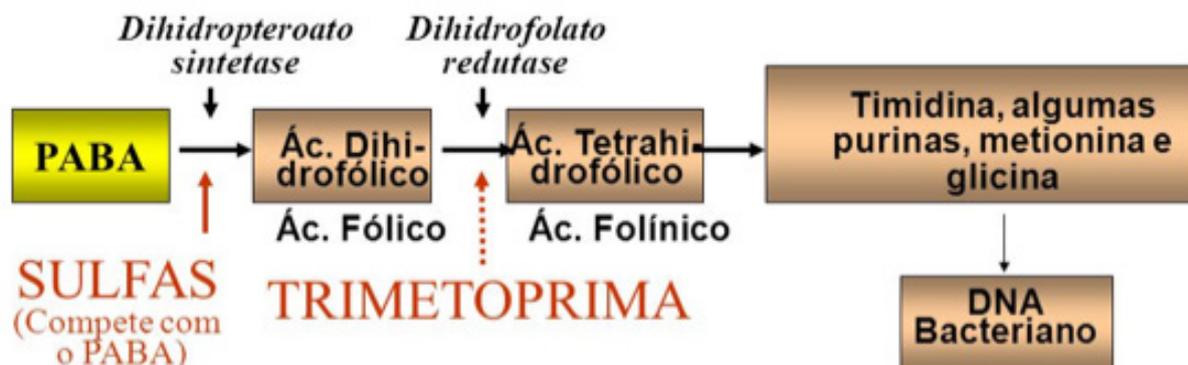


Figura 7: Mecanismo de ação da associação sulfametoxazol com trimetoprim

Disponível em: <http://slideplayer.com.br/slide/5643300/>

A resistência às sulfas pode ocorrer por mutação da enzima dihidropteroato sintetase, levando à produção aumentada de ácido para-aminobenzóico ou à síntese de dihidropteroato sintetase modificada que apresentam pouca afinidade pelo antimicrobiano.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A resistência das bactérias aos antibióticos é um problema mundial que coloca em risco a saúde pública. Organizações internacionais como a OMS têm criado nos últimos anos diversos protocolos com o objetivo de orientar sobre o uso racional de medicamentos, especificamente dos antibióticos, visando diminuir as resistências das bactérias a estes fármacos. É fundamental uma participação ativa de todos os profissionais de saúde no sentido de melhorar a prescrição, a dispensação e a administração de antimicrobianos.

O uso racional de antimicrobianos, além de englobar o processo de prescrição, dispensação e administração, pode ser composto por um conjunto de estratégias a serem adotadas para evitar o desenvolvimento de resistência bacteriana como: a prevenção de infecções bacterianas com o uso de vacinas, controle e prevenção da disseminação de micro-organismos resistentes, descoberta e desenvolvimento de novos antibióticos.

REFERÊNCIAS

- AMATO NETO V, Nicodemo AC, Lopes HV. Antibióticos na prática clínica. 6ª ed. São Paulo: Sarvier Editora; 2007.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretriz Nacional para o Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde. Brasília, 2016.
- 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/>
- CRAIG W.A., Andes D.R. Cephalosporins. In: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases / [edited by] John E. Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser. – Eighth edition. Philadelphia: Elsevier 2015: 278-292.
- DEL FIOL, F. et al. Perfil de prescrições e uso de antibióticos em infecções comunitárias. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 43, n. 01, p. 68-72, 2010.
- 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=S167877572012000300002&script=sci_arttext
- FUCHS, F. D. Princípios gerais do uso de antibióticos. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010. cap. 27, p. 342-59.
- GUIMARAES, Denise Oliveira; MOMESSO, Luciano da Silva; PUPO, Mônica Tallarico. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. *Quím. Nova*, São Paulo, v. 33, n. 3, p. 667-679, 2010. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422010000300035&lng=en&nrm=iso>. access on 08 Dec. 2017. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422010000300035>.
- 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/
- HAUSER, R. Antibióticos na prática clínica. São Paulo: Artimed, 2009. p. 4.
- JORNAL BRASILEIRO DE PATOLOGIA E MEDICINA LABORATORIAL– Vol: 45 - Número 5 - outubro 2009 (ISSN 1676-2444)- Revs.: Nossa capa our journal cover.
- NICOLINI, P. et al. Fatores relacionados à prescrição médica de antibióticos em farmácia pública da região Oeste da cidade de São Paulo. *Ciência e Saúde Coletiva*, v. 13, p. 689-696, 2013.
- OLIVEIRA, K. R.; MUNARETTO, P. Uso racional de antibióticos: responsabilidade de prescritores, usuários e dispensadores. *Contexto e Saúde*, v. 09, n.18, p. 43-51, 2010.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Containing antimicrobial resistance. WHO Policy Perspectives on Medicines No.1 0, Geneva, April 2005.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Antimicrobial resistance: global report on surveillance. 2014. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf?ua=1 Acesso em: 24 jun. 2017

RIGATTO, M. H. da S. P. Polimixina B em comparação com outros antibióticos no tratamento da pneumonia e traqueobronquite associadas à ventilação mecânica causadas por *Pseudomonas aeruginosa* ou *Acinetobacter baumannii*. 88 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre.2011.

SADER, H. Será o fim da era dos antibióticos. São Paulo: Conselho Regional de Medicina, 2002. Disponível em:<<http://www.cremesp.com.br/?siteAcao=Revista&id=50>>. Acesso em: set. 2016.

SANTOS, N. Q. A resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar. *Texto e Contexto – Enfermagem*,v. 13, p.64-70, 2004.

SANTOS, M. V; LOYOLA, G. S. I. A eficácia de contraceptivos orais associados ao uso de antibióticos. *Ciências Médicas*, v. 15, n. 02, p. 143-149, 2006.

SILVEIRA, G. P.et al. Estratégias utilizadas no combate à resistência bacteriana. *Química Nova [online]*,v. 29, n. 04, p. 844-855, 2006.

SOUSA, João Carlos; Antibióticos Anti-bacterianos. setembro 2001, pag. 38

WALSH, C. *Antibiotics: Actions, Origins, Resistance*, ASM Press: Washington, 2003.



FACULDADES
SÃO JOSÉ

www.saojose.br | (21) 3107-8600
Av. Santa Cruz, 580 - Realengo - Rio de Janeiro