



FOLHA INFORMATIVA FARMACOTERAPÊUTICA

**CINFARMA - Centro de Informação Farmacêutica do Departamento de
Farmacovigilância, DNME/MINSA
ANO 1 Nº 3: Julho a Setembro de 2014**

MENSAGEM DE ABERTURA

Todo nosso esforço tem um único objectivo: *melhores dias para você, sua família, nossa profissão!...*
Com seu apoio e amizade temos conseguido muito, e ainda chegaremos lá. Nos sentimos realizados com sua alegria, prosperidade e felicidade, bem como, com a valorização de nossa profissão.

Nós acreditamos que é preciso acreditar.

Nós acreditamos que só acreditando é possível construir.

Nós acreditamos que só construindo conseguiremos vencer.

Nós acreditamos em nossa profissão. Em você.

Por isso, estamos apresentando-lhe mais esta realização farmacêutica, da qual gostaríamos que fizesse parte do seu quotidiano laboral, para sua actualização profissional.

Pedimos-lhe que contribua para sua melhoria.

Esta Folha Farmacoterapêutica estará sempre presente na sua Revista OFA. Abraça esta causa.
O Director Nacional.

RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA: UMA AMEAÇA CRESCENTE

INTRODUÇÃO

No decorrer das últimas décadas, o desenvolvimento de fármacos eficientes para o combate de infecções bacterianas revolucionou o tratamento médico, ocasionando a redução drástica da mortalidade causada por doenças microbianas. Por outro lado, a disseminação do uso de antibióticos, lamentavelmente, fez com que as bactérias também desenvolvessem defesas relativas aos agentes antibacterianos, com o conseqüente aparecimento de resistência. O fenómeno da resistência bacteriana a diversos antibióticos e agentes quimioterápicos impõe sérias limitações às opções para o tratamento de infecções bacterianas, o que representa uma ameaça para a saúde pública. O uso abusivo da Penicilina após a segunda guerra mundial desencadeou o surgimento das primeiras cepas de bactérias gram-positivas não susceptíveis a antibióticos penicilínicos, conhecidos como PRSP (“penicillin-resistant” *Streptococcus pneumoniae*).

A última linha de defesa contra a ameaça do *Staphylococcus aureus* surgiu a partir da descoberta do antibiótico glicopeptídico (vancomicina), isolado do fungo *Amycolatopsis orientalis* pelo grupo Eli Lilly, em 1956. Com o nome originado da expressão inglesa “to vanquish” (*aniquilar, destruir*), a vancomicina tornou-se quase uma lenda, devido a sua excelente performance frente a cepas de *S. aureus* resistentes à meticilina, conhecidos por MRSA (“methicillin-resistant” *S. aureus*). A sua disponibilidade para uso clínico ocorreu em 1958, após aprovação pela agência norte-americana reguladora de fármacos e alimentos (US-FDA)

A consolidação da vancomicina como um antibiótico poderoso frente a bactérias gram-positivas multirresistentes trouxe um período de certa tranquilidade na incessante guerra contra microrganismos patogénicos. Esta supremacia começou a sofrer abalos com o aparecimento das primeiras

cepas de enterococos resistentes à vancomicina, conhecidos por VRE (“vancomycin-resistant” enterococci).

Apesar dos mais optimistas já terem abandonado o antigo sonho de encontrar uma substância antibacteriana “perfeita” (invencível frente a patógenos multirresistentes, com amplo espectro de acção e sem efeitos colaterais), o descobrimento de novos antibióticos potentes e mais seguros representa o avanço para uma melhor qualidade de vida.

O QUE É A RESISTÊNCIA AOS ANTIBACTERIANOS?

A resistência aos antibacterianos ou antibióticos ocorre quando estes perdem a capacidade de controlar o crescimento ou a morte bacteriana; ou seja, é a forma que as bactérias encontram para neutralizar o efeito do antibiótico. Assim, uma bactéria é considerada resistente a determinado antibiótico, quando continua a multiplicar-se ou a desenvolver-se na presença de níveis terapêuticos desse antibiótico.

Porque é que as bactérias se tornam resistentes aos antibióticos?

Uma bactéria é susceptível a determinado antibiótico quando é destruída por acção do mesmo. No entanto, permanecem as bactérias resistentes, que serão as únicas a proliferarem. Assim, estas bactérias resistentes permanecerão no local de infecção e tornam-se predominantes após acção sucessiva do antibiótico (pressão de selecção).

O principal factor favorecedor da resistência aos antibióticos, e que se relaciona directamente com os nossos hábitos terapêuticos, do qual temos que tomar consciência, é a pressão de selecção exercida pelo uso intensivo e abusivo da antibioterapia. Os antibióticos, por vezes, são vendidos sem prescrição médica e, frequentemente, os doentes tomam antibióticos desnecessariamente, como no tratamento de doenças virais (gripe).

O perigo da utilização intensiva e abusiva de antibióticos ultrapassa, muitas vezes, o domínio médico, pois estes são também largamente utilizados na criação de gado, piscicultura e na indústria alimentar.

Como é que as bactérias se tornam resistentes aos antibacterianos?

Há bactérias que são naturalmente resistentes aos antibacterianos, pois adaptaram-se para sobreviver na sua presença, desenvolvendo os mecanismos necessários para tal. Estes mecanismos de resistência são hereditários, isto é, uma bactéria transmite à sua descendência a resistência aos antibióticos; mas pode ainda transmiti-lo às bactérias circundantes que coabitam com a bactéria resistente. É desta forma que as bactérias que vivem no corpo humano sem nos causar problemas (comensais) se tornam resistentes.

Um problema existente é que os antibióticos não se diferenciam entre as bactérias que coabitam connosco (comensais) e as agressivas (as patogénicas, que causam as infecções). As bactérias patogénicas podem já ser resistentes aos antibióticos quando entram no nosso organismo. Como as bactérias comensais não podem defender-se, quando tomamos inutilmente um antibiótico este pode eliminá-las, embora sejam necessárias ao nosso organismo.

A resistência pode surgir por aquisição de mutações espontâneas (devido à modificação da informação genética "endógena") ou por aquisição de material genético de outras bactérias ("exógeno"). Neste último caso, pode haver transferência (disseminação) de material genético, por simples conjugação, com outra bactéria – isto é, dos genes que codificam para a resistência aos antibióticos - o qual se pode encontrar em elementos genéticos móveis (plasmídeos e transposões). Este material genético também pode ser transferido (disseminado) para outra bactéria através dos vírus das bactérias (os bacteriófagos).

Poderemos preservar a eficácia dos antibióticos actualmente existentes?

Para preservar a potencialidade dos antibióticos actualmente existentes, deve ser diminuída a sua utilização abusiva. Os médicos, enfermeiros, farmacêuticos, dentistas e a população em geral devem evitar a utilização intensiva e abusiva destes valiosos medicamentos. A prescrição, dosagem e duração do tratamento de um antibiótico no homem é de particular importância, bem como o uso controlado de antibióticos em pecuária e na agricultura, para se evitar a eliminação das bactérias benéficas, ao mesmo tempo com a bactéria causadora da doença no homem.

MECANISMOS DE DEFESA BACTERIANA E RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS

Formalmente, o aparecimento de bactérias resistentes a antibióticos pode ser considerado como uma manifestação natural regida pelo princípio evolutivo da adaptação genética de organismos a mudanças no seu meio ambiente. Como o tempo de duplicação das bactérias pode ser de apenas vinte minutos, existe a possibilidade de serem produzidas muitas gerações em apenas algumas horas, havendo portanto, inúmeras oportunidades para uma adaptação evolutiva.

Dentre os diferentes mecanismos de resistência descritos para microrganismos, aqueles mais importantes em bactérias gram-positivas podem ser classificados em 3 grupos distintos:

1. **Destruição do antibiótico** (resistência a dalfopristina e penicilinas) - enzimas que catalisam a degradação do antibiótico ou modificam grupos funcionais farmacologicamente importantes presentes em sua estrutura, criando funções inactivas para o reconhecimento molecular;
2. **Efluxo contínuo do antibiótico** (resistência a tetraciclina e fluoroquinolonas) - genes mutantes super-expressam proteínas transportadoras de membrana, responsáveis pela entrada e saída de substâncias no meio citoplasmático, fazendo com que a retirada do antibiótico para o meio extracelular seja mais rápida que a sua difusão pela membrana bacteriana, mantendo uma concentração insuficiente para actuar como bloqueador de funções celulares;
3. **Reprogramação e modificação da estrutura-alvo** (resistência à eritromicina e vancomicina) - alvos macromoleculares do antibiótico, como ribossomas, proteínas e constituintes da parede celular, são estruturalmente

modificados a partir de genes que os expressam, afectando o reconhecimento do fármaco pelo alvo e diminuindo a sua potência.

Utilizando um destes mecanismos, ou uma combinação deles, cepas de bactérias vêm sobrepujando até os antibióticos mais promissores, independente da classe química a qual pertençam. Vários exemplos ilustram a rápida “ascensão e queda” de novos antibióticos que eram aguardados com optimismo, mas que pouco tempo depois de serem lançados no mercado, tiveram casos de resistência associados.

A resistência aos antibióticos é hoje uma realidade em todo o mundo e constitui um problema sério de Saúde Pública no tratamento das doenças infecciosas. Estima-se, que a nível mundial, o custo do tratamento de infecções causadas por bactérias com resistência aos antibióticos é de muitos biliões de dólares, por ano.

Outros cientistas, mais optimistas, acreditam que a investigação e a utilização cuidadosa dos antibióticos pode reverter esta tendência, desde que sejam feitos esforços a nível mundial para reconhecer e controlar este sério problema de Saúde Pública.

REFLEXÃO FINAL

O aparecimento da resistência antimicrobiana é uma consequência da sua intensa utilização abusiva. Esta relação é evidente, tanto para indivíduos como para populações.

Enquanto que os antibióticos são essenciais para curar algumas infecções, o seu uso indevido ocorre, de forma significativa e abusiva, em grande parte do mundo, o que aumenta a pressão selectiva sobre as bactérias para que desenvolvam a resistência. A estratégia global de 2001 da OMS - Organização Mundial da Saúde para a contenção da Resistência Antimicrobiana destaca recomendações específicas, incluindo a capacitação, apoio à escolha de tratamentos baseados nos melhores serviços de diagnóstico e melhores formas de tratamento, encorajando restrições à prescrição, com instituição de auditorias e feedback nas prescrições, pelo que é necessário uma regulamentação adequada, de forma a garantir a qualidade dos medicamentos, a protecção da cadeia de abastecimento, o controlo da prescrição e dispensa de medicamentos, bem como uma abordagem de baixo para cima, que envolve comunidades, pacientes e profissionais de saúde, útil, com a capacitação e sensibilização de todos os intervenientes.

FONTES BIBLIOGRÁFICAS

1. Estratégias utilizadas no combate a resistência bacteriana. Gustavo P. S., Faruk N., Gesser, J. C. e Mandolesi Sá, M. - Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, 2006.
2. Weinstein RA. Controlling antimicrobial resistance in hospitals: infection control and use of antibiotics. *Emerg. Infect. Diseases*, 2001.

.....
DIRECÇÃO TÉCNICA

Dr. Boaventura Moura -Director Nacional de Medicamentos e Equipamentos

CONSELHO REDACTORIAL

Dra. Isabel Margareth Malungue - Chefe de Departamento Nacional de Farmacovigilância e Remédios Tradicionais;

Dra. Maidel Fuentes (Assessora Cubana)

Dr. José Chocolate Lelo Zinga - Chefe do Centro de Informação Farmacêutica.