

USO INDISCRIMINADO DOS BETA-LACTÂMICOS E SUAS REPERCUSSÕES CLÍNICAS

INDISCRIMINATE USE OF BETA-LACTAMICS AND THEIR CLINICAL REPERCUSSIONS

USO INDISCRIMINADO DE BETA-LACTÉMICOS Y SUS REPERCUSIONES CLÍNICAS

Isabela Pereira dos Santos¹
Cristiane Metzker Santana de Oliveira²

RESUMO: Este artigo buscou conhecer as características dos beta-lactâmicos e a importância do uso racional desse medicamento, assim como, consequências do uso indiscriminado. Trata-se de uma revisão da literatura, onde foram coletados dados de fontes eletrônicas, tais quais SciELO Brasil, LILACS, PubMed, foram selecionados artigos publicados no período de 2010 a 2022, além de livros associado a temática. Os beta-lactâmicos apresentam distinta configuração química, devido à cadeia lateral que difere entre cada componente. Fazem parte da classe, as penicilinas, cefalosporinas, cabarpenemos, monobactâmicos e os inibidores de lactamases. Este grupo possui alta biodisponibilidade, pois não apresenta forte ligação com a albumina. Seu uso pode acarretar neutropenia, nefrite, diarreias, náuseas, além do mais, histórico de alergia associada ao indivíduo e os fármacos podem resultar em ataque anafilático ou quadro grave de hipersensibilidade. Além do mais, os riscos de resistência bacteriana aumentam por consequência do uso irracional, sendo indispensável à orientação farmacêutica sobre tal temática.

Palavras-chave: Beta-lactâmicos. Uso indiscriminado. Consequências.

ABSTRACT: This article sought to know the characteristics of beta-lactams and the importance of rational use of this drug, as well as the consequences of indiscriminate use. This is a literature review, where data were collected from electronic sources, such as SciELO Brasil, LILACS, PubMed, articles published between 2010 and 2022 were selected, in addition to books associated with the theme. Beta-lactams have a different chemical configuration, due to the side chain that differs between each component. The class includes penicillins, cephalosporins, cabarpenems, monobactams and lactamase inhibitors. This group has high bioavailability, as it does not show strong binding with albumin. Its use can cause neutropenia, nephritis, diarrhea, nausea, in addition, a history of allergy associated with the individual and the drugs can result in anaphylactic attack or severe hypersensitivity. Furthermore, the risks of bacterial resistance increase as a result of irrational use, which is essential for pharmaceutical guidance on this topic.

Keywords: Beta-lactams. Indiscriminate use. Consequences.

¹ Graduanda em Farmácia - Universidade Salvador (UNIFACS).

² Orientadora, Mestre em Ciências Farmacêuticas- UFBA, Farmacêutica UFBA.

RESUMEN: Este artículo buscó conocer las características de los betalactámicos y la importancia del uso racional de este fármaco, así como las consecuencias del uso indiscriminado. Se trata de una revisión bibliográfica, donde se recogieron datos de fuentes electrónicas, como SciELO Brasil, LILACS, PubMed, se seleccionaron artículos publicados entre 2010 y 2022, además de libros asociados a la temática. Los betalactámicos tienen una configuración química diferente, debido a la cadena lateral que difiere entre cada componente. La clase incluye penicilinas, cefalosporinas, cabarpenémicos, monobactámicos e inhibidores de lactamasa. Este grupo tiene una alta biodisponibilidad, ya que no muestra una unión fuerte con la albúmina. Su uso puede causar neutropenia, nefritis, diarrea, náuseas, además, una historia de alergia asociada con el individuo y las drogas puede resultar en un ataque anafiláctico o hipersensibilidad severa. Además, los riesgos de resistencia bacteriana aumentan como consecuencia del uso irracional, lo que es fundamental para la orientación farmacéutica en este tema.

Palabras clave: Beta-lactámicos. Uso indiscriminado. Consecuencias.

INTRODUÇÃO

As bactérias e os seres humanos mantêm uma relação interespecífica, onde há interação entre ambos e troca de benefícios. Apesar das vantagens transferidas destes micro-organismos, existem bactérias que são patogênicas e causam doenças infecciosas, tendo como exemplo, o *Staphylococcus aureus*, apresentando um alto índice de infecção e resistência a antibióticos (LOUREIRO, *et al*, 2016).

Sabendo que as bactérias são umas das principais causas de doença infecciosa, é necessário conhecer os antibacterianos, que é a principal forma de tratamento contra esses micro-organismos. Estes são separados em antibióticos, feitos através da síntese por fungos, e os quimioterápicos, elaborado em laboratório. Além disso, também podem ser divididos em bacteriostáticos, atuando na inibição da replicação bacteriana e bactericida, agindo na destruição desse organismo unicelular (GUIMARÃES, MOMESSO, PUPO, 2010).

Em 1928, era descoberta por Alexander Fleming, médico e microbiólogo, um dos principais antibióticos, a penicilina, que foi verificada através do crescimento do fungo *Penicillium notatum* em uma de suas culturas bacterianas. Porém, sua utilização só teve início por volta de 1940, quando se tornou essencial a produção para tratamento de soldados na Segunda Guerra Mundial. Neste mesmo ano, era observada ação de outro fungo, cuja substância ativa era a cefalosporina, *Cephalosporium acremonium* (GUIMARÃES, MOMESSO, PUPO, 2010).

Apesar da efetividade dos antibacterianos no período de sua descoberta e durante muitos anos, onde houve diminuição de casos e até supressão de doenças, atualmente, a humanidade sofre com doença emergente enfrentando novas infecções e aumento de casos remanescentes de doenças infecciosas (GRISOTTI, 2010). Isso se dá, pela grande capacidade de adaptação das bactérias, principalmente, sob a presença de antibióticos, gerando assim, resistência ao medicamento. Uma das principais causas para tal acontecimento é o uso indiscriminado de fármacos bactericidas e bacteriostáticos (OLIVEIRA, *et al*, 2014)

Os beta-lactâmicos são uma classe de antibióticos, cuja estrutura química apresenta o anel beta-lactâmico que é o farmacóforo. Seu mecanismo de ação é a inibição da parede celular bacteriana, denominada, peptidoglicano. São pertencentes a esse grupo, penicilinas, cefalosporinas, carbapenemos e os monobactamos. Além do mais, esta classe, é de amplo espectro, ou seja, tem atuação e eficácia em bactérias gram-positivas e gram-negativas (DOS SANTOS, NAGEL, 2012).

Este artigo tem por objetivo geral compreender as propriedades dos beta-lactâmicos e a importância do uso racional, e como objetivos específicos, examinar a química, o mecanismo de ação e farmacocinética desta classe, analisar interações relacionadas aos beta-lactêmicos, determinar ações necessárias para diminuição da resistência bacteriana e entender o papel do farmacêutico na orientação do uso racional de medicamento.

METODOLOGIA

Este presente artigo se caracteriza como revisão da literatura. Para a pesquisa e coleta de informações foram utilizados fonte de dados eletrônicos, LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), SciELO Brasil (Scientific Electronic Library Online) e PubMed (National Library of Medicine). Foram utilizados os seguintes descritores: características dos beta-lactâmicos, uso indiscriminado de antibióticos, resistência bacteriana, interação medicamentosa relacionada a antibacteriano.

Os critérios de inclusão foram os artigos que abordavam o tema do trabalho e assuntos relacionados, no período de 2010 a 2022, e que estivessem disponíveis em português, espanhol e inglês, foram utilizados também livros associados à temática. Para critérios de exclusão foram utilizados os trabalhos que não apresentavam à temática e não possuíam centro científico.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

QUÍMICA DOS BETA-LACTÂMICOS

Os beta-lactâmicos, são uma classe de antibióticos, cuja principal estrutura química é o anel beta-lactâmico, e este possui a ação de impossibilitar a síntese da parede celular bacteriana (SERTIÉ; BASILE; DA SILVA, 2018). Os medicamentos desse grupo são prescritos com frequência, pois, apresenta alta eficácia terapêutica e baixa toxicidade. Isso se dá, em razão da capacidade deles de se ligarem na parede celular e causar a morte bacteriana, além disso, não tem atividade nas células do hospedeiro (SILVA, 2010). O anel beta-lactêmico, apresenta em seu arranjo, três átomos de carbono, um átomo de nitrogênio e uma carbonila, podendo ter até dois radicais para substituição, e assim, produzir efeitos de diferentes agentes e propriedades (RANG; RITTER; FLOWER; HENDERSON, 2016).

Com adição na estrutura do anel, que geralmente são outros anéis, serão criados subgrupos, denominados como, penicilina, cefalosporina, carbapenemo e monobactâmico, tendo também, os inibidores da beta-lactamases, como o ácido clavulânico. Apesar de serem da mesma classe e possuírem o mesmo anel, essas somatórias na composição, irá diferir a ação de cada um. Tendo isso, a penicilina, terá o anel tiazolidínico, e as cefalosporinas, o anel di-hidrotiazina (DECK; WINSTON, 2017). Além das outras estruturas (Figura 2).

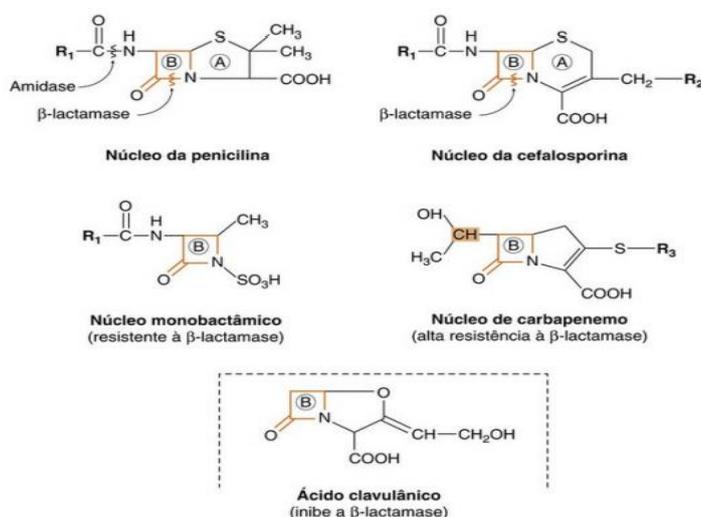


Figura 1: Estrutura dos beta-lactâmicos. (RANG; RITTER; FLOWER; HENDERSON, 2016).

As penicilinas possuem três centros quirais e apresentam a estrutura beta-lactamicatiazolidínica, trazendo oito formas ativas. Sua atividade antibacteriana se sujeita a configuração do substituinte do radical (R). Podendo ser produzida através do processo químico de fermentação da cultura de *Penicillium*, são as penicilinas naturais ou benzilpenicilinas. Além deste, pode-se isolar o ácido 6-aminopenicilânico. Este é capaz de ser obtido pela quebra do grupo amida da benzilpenicilina na presença de uma molécula de água (H₂O), estimulado por uma amidase, este processo seria o enzimático. Por outro lado, tem-se o processo químico, onde sua extração seria por esterificação, cloração, metilação e cristalização. A penicilina semi-sintética é produzida pelo 6-APA (ácido 6-aminopenicilânico) e a adição de cadeias laterais (KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 2013). O presente classifica-se como penicilinas naturais, antiestafilocócicas, aminopenicilinas e antipseudomonas, possuindo eficácia em bactérias gram-positivas, cocos gram-negativos, estreptococos e estafilococos. É importante ressaltar que, as penicilinas antiestafilocócicas, apresentam resistência à beta-lactamase. E as aminopenicilinas, são de amplo espectro, porém, não possui resistência as beta-lactamases. (DECK; WINSTON, 2017).

As cefalosporinas, que tem ação de amplo espectro, têm o arranjo beta-lactamidiidrotiazínica, com dois centros quirais. Assim como a penicilina, este dispõe do mesmo processo de isolamento de sua estrutura ativa, obtendo-se o ácido 7-aminocefalosporânico, e a produção de seus medicamentos, pela adição de cadeias laterais. Possui maior capacidade bactericida contra micro-organismo cocos gram-positivo e bactérias como, *Klebsiella*. Tendo isso, as cefalosporinas estão divididas em gerações, da primeira a quarta e a avançada, apresentam essa classificação pertinente as suas atividades e características (KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 2013).

Devido ao aumento de micro-organismos resistentes aos antibióticos, houve a necessidade de um bactericida que tivesse amplo espectro e fossem resistentes as beta-lactamases, neste caso, os carbapenêmicos, que possui essas características e atuam contra bastonetes e aeróbios gram-negativos. Porém, são facilmente degradadas por carbapenemases. Já os monobactâmicos, apresentam em sua estrutura um anel monocíclico, e têm atividade sobre bactérias gram-negativas aeróbias. No Brasil, está disponível o aztreonam. Por outro lado, concluindo a classe, dispõe os inibidores da enzima beta-

lactamase, podendo ser, sulbactam, ácido clavulânico e tazobactam, esses são utilizados em associação com outros do grupo, pois não apresentam eficácia na inibição do processo de produção da membrana bacteriana, inativando a ação da enzima de destruição dos anéis beta-lactâmicos (DECK; WINSTON, 2017).

MECANISMO DE AÇÃO

As bactérias podem ser divididas em gram-positivas e gram-negativas, tem-se essa diferenciação por causa da parede celular desses micro-organismos. As gram-positivas possuem como características a camada de peptidoglicano espessa e mais exposta, ao contrário das gram-negativas, que têm uma membrana externa antes da camada de polissacarídeo e polipeptídeo, servindo como proteção para tal, além do espaço periplasmático, onde se podem encontrar as beta-lactamases, resultado da mutação das bactérias. Tendo isso, os beta-lactâmicos irão agir na formação da parede celular, por isso estes tem maior ação em infecções com alto crescimento bacteriano (LEVINSON, 2011).

Os peptidoglicanos são formados de aminoácidos e açúcares, em associação resulta no N-acetilglicosamina (NAG) e o ácido N-acetilmurâmico (NAM). Neste, situa-se conectado peptídeo, denominados d-alanina (DECK; WINSTON, 2017). A função desse complexo é a fortificação da estrutura e proteção contra pressão osmótica (GUIMARÃES, MOMESSO, PUPO, 2010).

Os beta-lactâmicos atua na divisão das bactérias no processo binário, mais especificamente na fase três da síntese dos peptidoglicanos. Estes bactericidas ligam-se em sítios onde as enzimas PBP já atuaram removendo a d-alanina, responsável pela união entre cadeias peptídicas, inibindo assim a síntese do mucopeptídeo (DECK; WINSTON, 2017). Assim, a parede se torna fina, e como a pressão osmótica interna está alta devido à divisão, acontece a lise da membrana e parede celular e posteriormente a morte bacteriana (SERTIÉ; BASILE; DA SILVA, 2018).

FARMACOCINÉTICA

A administração de antibióticos pode ser por via oral, intravenosa e intramuscular, em casos de infecções mais leves a via oral tem prioridade em ser utilizada, a via intravenosa deve ser utilizada somente em situação urgente e graves (KISGEN, 2016). Apesar dessa via ter maior concentração plasmática e evitar a metabolização de primeira passagem, sua

aplicação pode levar a irritação venosa (FUCHS, KUCHENBECKER, 2012).

As penicilinas são absorvidas em meios ácidos, são distribuídas em tecidos e líquidos corporais. As benzatina são programadas para ter uma absorção lenta, assim sua concentração será maior na circulação sanguínea. A meia-vida da penicilina é de 30 minutos, sua eliminação ocorre com mais agilidade nos rins, sendo a excreção pela secreção tubular corresponde a aproximadamente 90% do total e o glomérulo 10% (DECK; WINSTON, 2017).

As cefalosporinas são absorvidas em meio básico, como o intestino, sua administração varia de 0,25 a 1g. Assim como a penicilina, possui o mesmo local de eliminação. Já os carbapenêmicos atravessam tranquilamente os líquidos e tecidos do organismo e possui meia vida de uma hora (DECK; WINSTON, 2017).

INTERAÇÕES E EFEITOS RELACIONADOS

O uso indiscriminado de antibióticos está presente em muitos países, e mesmo com prescrição sua utilização em alguns casos não era preciso (ZIMERMAN, 2012). Os beta-lactâmicos apresentam efeitos que não são conhecidos por muitos usuários, que usam esse medicamento de forma incorreta, consomem para dor de garganta, infecções urinárias e outras condições.

Medicamentos dessa classe apresentam baixa ligação com a proteína albumina, tendo maior biodisponibilidade. Segundo pesquisas, o anel que está conectado as penicilinas e cefalosporinas não possuem intervenção complexo droga-albumina. Ao contrário do anel beta-lactâmico, que tem maior atribuição, pois é o principio ativo (MILAGRE, *et al*, 2012).

Uma interação medicamentosa envolvendo os beta-lactâmicos ocorre com os aminoglicosídeos, se administrados juntos ou misturados por via intravenosa, à última classe, perde eficácia (RAMOS, 2016). Mesmo tendo uma baixa aprovação e resultado, essa interação sinérgica foi utilizada entre a década de 40 e 50 em caso de endocardite, onde apresentou um bom resultado nessas infecções, porém, não há ensaios clínicos dessa associação para o caso (DOS SANTOS, NAGEL, 2012).

Em tratamento de meningite pela bactéria *Haemophilus influenzae*, podem ser utilizados fármacos bactericidas e bacteriostáticos, contanto que sejam utilizados em horários diferentes, pois é utilizado na prática clínica com sucesso (DOS SANTOS, NAGEL, 2012; SILVA, 2010). Outro exemplo de interação é o uso da cefalosporina,

concomitante a ibuprofeno, um anti-inflamatório não esteroides, devido a grande afinidade do ibuprofeno ao sítio, a cefalosporina é transposto e sua concentração aumenta na circulação. (RAMOS, 2016).

Pessoas que utilizam esses antimicrobianos, especificadamente as penicilinas, podem apresentar hipersensibilidade e ter até reações graves, como choque anafilático, este é um dos perigos da automedicação. Reações alérgicas ocorrem em até 4% dos pacientes que utilizam penicilinas (DOS SANTOS, NAGEL, 2012). De acordo Gell e Coombs, essas reações podem ser classificadas em quatro tipos. No tipo I, o individuo apresenta anafilaxia, eczema, asma alérgica, o tipo II, anemia hemolítica, tipo III, ocorre à resposta mediada por complexo imune, tipo IV, surge dermatite de contato (FELIX, *et al*, 2021).

Para a prevenção é necessário conhecer os fatores de risco para o surgimento dessas reações, o paciente que é suscetível tem entre 20 e 40 anos de idade e histórico de alergia. Tendo isso, o medicamento deve ser suspenso e substituído, e testes de hipersensibilidade devem ser realizados em casos de uso restrito aos beta-lactâmicos. Em casos de respostas à classe, a epinefrina é utilizada, pois apresenta possui efeito vasopressor, antiasmático e é estimulante cardíaco (DOS SANTOS, NAGEL, 2012).

Além desses, os subgrupos podem apresentar outros efeitos, a penicilina, hepatite, neutropenia, nefrite, além de náuseas, diarreia e vômitos. A cefalosporinas, irritação no local da injeção, toxicidade renal necrose tubular, hipoproteinemia. Os alérgicos a penicilina apresentam alta tolerância a monobactâmicos. Os carbapenêmicos tem como efeito adverso, exantemas cutâneos, vômitos, diarreia (DECK; WINSTON, 2017).

RESISTÊNCIA BACTERIANA

O uso desses antibióticos é de extrema importância para o tratamento de infecções, porém, nos últimos anos houve aumento de doenças cujo índice já tinha sido reduzido, e ressurgimento de doenças erradicadas (GRISOTTI, 2010). Uma das principais causas desse fato é a capacidade das bactérias de mutação e adaptação em meios hostis, podendo desenvolver resistência aos antimicrobianos, sendo isso uma das consequências do uso irracional desses medicamentos, já que estes estarão sendo utilizados sem a devida necessidade (ZIMERMAN, 2012).

Existem algumas formas pelas quais as bactérias adquirem resistência aos antibióticos, à primeira seria por desativação da ação do bactericida através da enzima beta-

lactamase, cuja principal atividade é a hidrólise do anel beta-lactâmico, essas diástases possuem um grupo extenso, tendo como exemplo, cefalosporinas e as beta-lactamases de espectro ampliado. O segundo é a alteração do local-alvo (PBP) onde o medicamento tem atuação, as bactérias codificam novos produtos, estas sínteses não têm vínculo para conectar aos antimicrobianos, que ficam impossibilitados de agir. O terceiro é a redução da permeabilidade da parede celular, esses micro-organismos sintetizam uma transmembrana, que dificulta a passagem do medicamento para o interior da celular, encurtando assim, sua quantidade. O quarto é a diminuição da passagem de drogas, neste caso a porina específica está ausente, e o beta-lactâmico não adentra ao interior da célula bacteriana (DECK; WINSTON, 2017).

Para que a redução da problemática de resistência seja efetiva, é necessário seguir alguns critérios para a escolha dos antimicrobianos. O micro-organismo que está causando a infecção deve ser detectado previamente, através da coleta de uma amostra biológica, podendo ser urina, sangue, soro, o material é cultivado em meio favorável ao crescimento bacteriano, tendo a presença do organismo unicelular procarionte, é realizado o procedimento da coloração de Gram, utilizado para determinar a morfologia e diferenciar espécies de bactérias, especificadamente, em positivo ou negativo. Porém, existem casos onde é necessário o cultivo em meios seletivos para tal coloração, pode ser preciso realizar provas bioquímicas para ter uma resposta assertiva. Além disso, outros testes podem ser realizados, como a detecção de antígeno, resposta imune e DNA e RNA (KISGEN, 2016).

Entretanto, existem casos onde é indispensável o uso de antibiótico, sendo utilizado o tratamento empírico. Esse deve ser utilizado quando o paciente está em estado crítico e a infecção tenha causa desconhecida, um agravante seria um indivíduo com deficiência nos leucócitos segmentados. O medicamento utilizado deve ser escolhido pelas reminiscências, como histórico de doenças, idade e até mesmo viagem realizada, e a região onde se apresenta a infecção. A primeira escolha pode ser um fármaco de amplo espectro (KISGEN, 2016).

Outro critério seria a eficácia antimicrobiana e a sensibilidade do micro-organismo, essa avaliação determina a capacidade de fármacos bactericida e bacteriostático em suas atividades. Uma substância com ação de inibição do crescimento bacteriano é utilizada em níveis que possam trabalhar em conjunto ao sistema imunológico do paciente. Se o uso for de forma indiscriminada e com isso não seguir um período definido para o tratamento, e o medicamento seja interrompido antes que os leucócitos tenham realizado a eliminação dos

agentes infecciosos, há possibilidade de uma nova fase da infecção e desenvolvimento de mecanismos de sobrevivência do agente, como a resistência. Os bactericidas tem a aptidão em matar as bactérias, e são utilizados em casos de pacientes com deficiência no sistema imunológico, podem ser esses, soropositivo, transplantado e paciente oncológico (KISGEN, 2016).

Cada um destes possui uma concentração que mede sua aplicabilidade. A CBM ou MBC é a concentração bactericida mínima, onde é avaliada a quantidade do fármaco que elimina as colônias presentes no organismo. Por outro lado, a CIM ou MIC é a concentração inibitória mínima, essa analisa em que concentração o medicamento irá inibir o crescimento microbiano. Testes *in vitro* podem ser realizados para avaliar a eficácia das substâncias, pode ser exemplo, diluição em meio líquido de cultura, difusão em ágar e diluição em placas de ágar (FUCHS, KUCHENBECKER, 2012).

Características do paciente que estará fazendo uso de antibióticos, também devem ser levando em consideração na escolha desses medicamentos. Podem ser esses, a condição renal, sem rins saudáveis, o organismo do indivíduo não realiza filtração corretamente e pode causar acúmulo do fármaco, por esse motivo é necessário o monitoramento dos níveis (KISGEN, 2016). O mau funcionamento hepático, também é um atributo a ser conferido, pois existem antibióticos que são lipossolúveis e passam por metabolização no fígado para serem excretado, sem um bom desempenho do órgão, esses medicamentos podem aumentar a concentração na circulação e sua eliminação ser entendida (RAMOS, 2016). Outros fatores que devem ser avaliados seriam gestação e lactação, a idade e o sistema imune (KISGEN, 2016).

ORIENTAÇÃO FARMACÊUTICA

Com o uso generalizado de antibacteriano de forma errônea, utilizado em excesso, sem a dose ideal e tempo de tratamento indicado, é indispensável à orientação farmacêutica. Esses profissionais possuem a capacidade de promover o uso racional de medicamento, desmistificando o uso desnecessário. Além disso, auxilia na propagação de informações sobre os fármacos, principalmente os antibióticos, possíveis reações adversas, interações que estejam relacionadas, acompanhamento do paciente no tratamento (MAIA, et.al, 2021).

No norte da Europa, foi identificado que em países que não têm alto uso de antibiótico, não apresentava grandes níveis de resistência. Com isso, pode ser reforçado que

é essencial o controle desses medicamentos, assim como, a participação do farmacêutico (LOUREIRO, *et. al*, 2016). No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é responsável pelo controle sanitário de produtos utilizados em saúde e visa manter a preservação da saúde pública (BRASIL, 2021). Através da RDC 471/21, a ANVISA controla as compras e saídas de antibacteriano, a fim de identificar e diminuir o consumo incorreto. Sob esta RDC medicamentos antimicrobianos somente devem ser dispensados mediante a prescrição médica (SILVA, *et al*, 2020).

CONCLUSÃO

Tendo isso, percebeu-se que, o uso indiscriminado de antibióticos da classe beta-lactâmico, possui diversas consequências, a principal, a resistência bacteriana, desenvolvimento de reações, como hipersensibilidade. Apesar da dispensação desses medicamentos serem controlados pelo órgão responsável, a ANVISA, muitos indivíduos continuam a consumir esses fármacos de forma irracional. Este fato revela que ainda há um longo e arduo caminho a percorrer, na tentativa de encerrar esses consumos sem prescrição médica e diminuir os níveis de resistência deste micro-organismo, assim como suas reações adversas.

1598

REFERÊNCIAS

BRASIL. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)**. gov.br. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br/orgaos/agencia-nacional-de-vigilancia-sanitaria#:~:text=Tem%20por%20finalidade%20institucional%20promover,como%20o%20controle%20de%20portos%2C>. Acesso em: 30 out. 2022.

DECK, Daniel H.; WINSTON, Lisa G. Antibióticos beta-lactâmicos e outros antibióticos ativos na parede e membrana celular. In: KATZUNG, Bertram G. ; TREVOR, Anthony J. (Org.). **Farmacologia básica e clínica [13ª ed.]**. Porto Alegre: AMGH, 2017. p. 769-787.

DOS SANTOS, Rodrigo; NAGEL, Fabiano. Betalactâmicos. In: FUCHS, Flávio Danni; WANNMACHER, Lenita (Org.). **Farmacologia Clínica: fundamentos da terapêutica racional**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. p. 484-497

FELIX, MM; AUN, MV; MENEZES, UP; QUEIROZ, GR; RODRIGUES, AT; D'ONOFRIO-SILVA, AC; *et al*. Alergia a penicilina e antibióticos beta-lactâmicos. **einstein**, 2021. 19:eMD5703.

FUCHS, Flávio Danni; KUCHENBECKER, Ricardo. Princípios gerais do uso de antimicrobianos. In: FUCHS, Flávio Danni; WANNMACHER, Lenita (Org.).

Farmacologia Clínica: fundamentos da terapêutica racional. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. p. 467-483

GRISOTTI, Márcia. Doenças infecciosas emergentes e a emergência das doenças: uma revisão conceitual e novas questões. **Ciência & Saúde Coletiva**, 2010; 15(Supl. 1): 1095-1104.

GUIMARÃES, Denise Oliveira. *et al.* Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Scientific Eletronic Library Online (SciELO)**, 2010; 33(3).

KISGEN, Jamie. Antimicrobianos inibidores da parede celular. *In*: WHALEN, Karen; FINKEL, Richard; PANAVELIL, Thomas A. (Org.). **Farmacologia Ilustrada [6ª ed.]**. Porto Alegre: Artmed, 2016. p. 483-497

KISGEN, Jamie. Princípios do tratamento antimicrobiano. *In*: WHALEN, Karen; FINKEL, Richard; PANAVELIL, Thomas A. (Org.). **Farmacologia Ilustrada [6ª ed.]**. Porto Alegre: Artmed, 2016. p. 471-482

KOROLKOVAS, Andrejus; BURCKHALTER, Joseph H. Antibióticos. *In*: KOROLKOVAS, Andrejus; BURCKHALTER, Joseph H. (Org.). **Química farmacêutica [Reimpr.]**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. p. 575-617.

LEVINSON, Warren. **Microbiologia Médica e Imunologia**. 10ª ed. Porto Alegre: AMGH, 2011.

LOUREIRO, Rui João. *et al.* O uso de antibiótico e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução. **Revista portuguesa de saúde pública**, 2016; 34(1): 77-84.

MAIA, Priscila Lobato; *et al.* Atenção farmacêutica: uma abordagem sobre a resistência antimicrobiana e o uso inadequado na via cotidiana. **Brazilian Journal of Development**, 2021. v. 7, n. 4, p. 43347-43362.

MILAGRE, Cíntia D. F. *et al.* Beta-Lactam Antibiotics Epitope Mapping with STD NMR Spectroscopy: a Study of Drug-Human Serum Albumin Interaction. **Sociedade Brasileira de Química**, 2012. Vol. 23, n. 3, 403-408.

OLIVEIRA, Anna Laiza Davila, *et al.* Mecanismo de resistência bacteriana a antibióticos na infecção urinária. **Revista UNINGÁ Review**, 2014. vol. 20, n. 3, pp. 65-71.

RAMOS, José Maria Flores; *et al.* Interacciones farmacológicas relacionadas con la administración de antibióticos betalactámicos. **Revista ADM**, 2016. 73(5): 227-234.

RANG, H. P.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; HENDERSON, G. Fármacos antibacterianos. *In*: RANG, H. P.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; HENDERSON, G. (Org.). **Farmacologia [8ª ed.]**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

SERTIÉ, Jayme; BASILE, Aulus; DA SILVA, Antonio. Antibióticos e Quimioterápicos Antimicrobianos. *In*: ZANINI, Antonio Carlos; OGA, Seizi; BATISTUZZO, Jose Antonio de Oliveira (Org.). **Farmacologia Aplicada [6ª ed.]**. São Paulo: Atheneu, 2012.

SILVA, Isamara Santos; *et al.* Fatores que contribuem para resistência bacteriana a antibióticos e suas consequências. **Revista Multidisciplinar em Saúde**, 2020. 1(1), 24.

SILVA, Penildon. Antibiótico betalactâmico. Penicilinas. *In:* SILVA, Penildon (Org.). **Farmacologia [8ª ed.]**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. p. 953-972.

ZIMERMAN, Ricardo Ariel. Uso indiscriminado de antimicrobianos e resistência microbiana. Ministério da Saúde, Secretária de ciência, tecnologia e insumos estratégicos. **Uso racional de medicamentos: temas selecionados**. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. p. 21-30.