

# RESISTÊNCIA MICROBIANA AOS ANTIBIÓTICOS

## MICROBIAL RESISTANCE TO ANTIBIOTICS

Cristina Braga Xavier\*  
Mário Caputo Coppola\*\*

### RESUMO

O presente trabalho objetiva demonstrar, através da revista da literatura, a importância clínica do aumento da resistência microbiana aos antibióticos, quais as suas conseqüências em relação ao controle das doenças infecciosas, como se dá a aquisição de resistência pelos microorganismos e algumas formas eficientes de tentar diminuir os índices alarmantes deste problema, que surgiu praticamente junto com o advento dos antibióticos, a partir da década de 40.

### UNITERMOS

Antibióticos, Resistência microbiana, Resistência a antibióticos.

### SUMMARY

The aim of this work is to demonstrate with a literature review, the clinical importance of the antimicrobial resistance increase to the antibiotics, their consequences in the infectious disease control, how to occur the microbial resistance acquisition by the microorganisms and some efficient forms to decrease the worried rates related to this problem, that appeared almost with the antibiotics advent, since the 1940's.

### UNITERMS

Antibiotics, antimicrobial resistance

### INTRODUÇÃO

O surgimento dos antibióticos provocou uma grande mudança no quadro epidemiológico de diversas doenças infecciosas. Foi a maior batalha travada até hoje, entre seres vivos diferentes e teve como conseqüência o salvamento de inúmeras vidas humanas.

Porém alguns problemas também começaram a surgir e talvez o maior e mais grave deles, seja o seu uso indiscriminado, que teve como importante conseqüência a crescente emergência e seleção de microorganismos resistentes. Praticamente

para cada novo antibiótico descoberto, têm se encontrado bactérias que lhes são resistentes, o que limita sua utilidade terapêutica. Neste sentido, o conhecimento e controle da resistência bacteriana tornam-se essenciais para administração mais racional e coordenada dos antibióticos.

O advento da penicilina nos anos 40 foi extremamente valioso na redução das taxas de óbitos por infecções pneumocócicas e estreptocócicas, porém surgiu um problema atualmente corriqueiro que foi o aparecimento de resistência dos estafilococos à penicilina. Este foi o início do imenso paradoxo moderno das infecções induzidas em hospitais causadas por microorganismos virulentos que desenvolveram resistência àqueles antibióticos tão úteis no controle de outras infecções. Esta situação esteve presente nos últimos 40 anos e parece pouco provável de se resolver no futuro (GOLBERG, 1997).

### REVISÃO DA LITERATURA

A partir da descoberta da penicilina em 1929 por Alexander Fleming, a indústria farmacêutica têm desenvolvido centenas de antimicrobianos. A partir de 1940 milhares de antibióticos vêm sendo isolados e identificados, muitos ainda sem importância prática, mas outros, porém revolucionaram inteiramente os conceitos de antibioticoterapia (NEDER, 1984).

A aquisição de resistência bacteriana têm dado uma importante força nas constantes pesquisas para o desenvolvimento de antibióticos mais potentes e eficazes. Profissionais da área da saúde, cientistas e a população em geral, estão alarmados com a possibilidade que doenças infecciosas, que há algumas décadas atrás eram consideradas controladas, principalmente devido ao desenvolvimento de vacinas e antibióticos, estejam ressurgindo como uma ameaça em muitos países, apesar dos grandes progressos feitos neste século no controle destas doenças. As três principais razões de um melhor controle das doenças infecciosas neste século, são as medidas de saneamento básico para a população, as

\*Aluna do Curso de Pós-Graduação em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial a nível de Mestrado pela UFPEL/RS

\*\* Professor do Curso de Cirurgia Traumatologia Buco-Maxilo-Facial - UFPL/RS, Mestre em Farmacologia e Terapêutica



campanhas de vacinações contra inúmeras doenças e os antibióticos que têm sido usados com sucesso no tratamento de uma grande variedade de infecções causadas por bactérias e por fungos. (SLOTS, 1996).

Segundo SILVA, 1989 a resistência bacteriana pode ser classificada em:

- **Resistência natural:** decorrente de características inerentes à célula bacteriana e que já existiam antes da exposição da célula a um determinado antibiótico. Ao que parece, na maioria das vezes depende de uma impermeabilidade das superfícies externas da célula bacteriana às drogas.

- **Resistência adquirida:** surge quando cepas resistentes emergem de populações bacterianas originalmente sensíveis, em geral após a exposição a antibióticos. Resulta de uma alteração genética que se expressa bioquimicamente na resposta a ação dos antibióticos. Pode ser determinada por mutações (resistência cromossômica), ou pela aquisição em particular de plasmídios de resistência (resistência extracromossômica).

A **resistência cromossômica** ocorre como consequência de alterações espontâneas nos genes cromossômicos e em geral é específica para um único antimicrobiano ou drogas estreitamente relacionadas, parece ser o principal mecanismo pelo qual muitas bactérias sobrevivem a determinados antibióticos. Em geral concentrações baixas de antibióticos na sede da infecção favorecem este processo de seleção. Posteriormente quando o antibiótico é administrado as células normais são inibidas ou mortas, porém as bactérias mutantes multiplicam-se e tornam-se cepas predominantes, provocando infecções.

A **resistência extracromossômica** se dá através dos plasmídios de resistência, e existem três mecanismos de recombinação genética pelos quais as bactérias podem transferir seus genes de resistência ao antibiótico: **Conjugação:** há necessidade de contato físico entre as células doadoras e receptoras, e depende da presença de plasmídios conjugativos; **Transformação:** a bactéria capta fragmentos de DNA do meio e os incorpora de maneira estável em seu genoma, numa região em que apresenta sequência similar das bases; **Transdução:** a transferência de genes é realizada através de um bacteriófago (que contém dentro de seus envoltórios fragmentos de DNA provenientes de outras células bacterianas). Só ocorre em bactérias possuidoras de receptores apropriados para interação do fago transdutor (NEIDLE, 1991).

Este problema apresenta amplas consequências, visto que o desenvolvimento de resistência a um antibiótico, muitas vezes resulta em resistência cruzada a todos daquele grupo. Existe um número crescente de relatórios de todas as partes do mundo informando sobre infecções causadas por bactérias resistentes a muitos agentes antimicrobianos. De fato, existe resistência a tantos antibióticos comumente usados que as vezes, há dificuldade em encontrar um agente que será eficaz em tratar determinadas infecções. Muitas vezes precisamos usar drogas novas para tratar infecções comuns, como por exemplo, doenças causadas por *S. aureus* ou *Enterococcus*, drogas estas que devem ser prescritas usando uma prudência ainda maior para assegurar a possibilidade de antibióticos eficazes para o futuro.

SLOTS, 1996 cita várias causas do aumento das doenças infecciosas e resistência à drogas antimicrobianas, como o grande número de pacientes imunodeprimidos, que podem com maior facilidade desenvolverem resistência já que suas defesas orgânicas estão comprometidas. O mal uso e as subdoses de medicamentos, além do uso indiscriminado de antibióticos de amplo espectro tanto na medicina como na veterinária para produção de alimentos, também são uma fonte importante de surgimento de microorganismos resistentes. Outra causa bastante comum, está relacionado à auto-medicação, principalmente porque os antibióticos podem ser adquiridos facilmente pela população sem a necessidade de prescrição médica.

Segundo SANDHAM, 1994 o uso de terapia antimicrobiana para prevenção da cárie dental, produz uma alteração desejável na microflora oral, porém também ocorre um risco de indução de diversos efeitos adversos, como a indução de resistência bacteriana em diversos microorganismos. SLOTS, 1996 cita que a terapia periodontal com o uso de antibióticos locais oferece algumas vantagens sobre sua administração sistêmica, como baixos riscos de ocorrerem efeitos adversos e interações com outras drogas, porém quanto ao risco de surgimento de microorganismos resistentes é desconhecido bem como a capacidade deste tipo de terapia induzir a resistência microbiana.

ALEXANDER, 1971 in SANDHAM, 1994 cita que o aumento generalizado do uso de antibióticos na década de 1940 e 1950 mostrou um aumento na prevalência e severidade das infecções clínicas por

fungos, leveduras e na resistência bacteriana ao uso de antibióticos. Este efeito parece ser causado principalmente pela destruição dos microorganismos indígenas, com a emergência de uma microbiota resistente e às vezes altamente virulenta.

Segundo PETERSON, 1996 a microbiota normal age como um mecanismo de defesa contra a infecção e, quando é alterada ou inativada por um antibiótico, as bactérias patogênicas resistentes ao antibiótico podem causar infecções secundárias ou superinfecções. Em hospitais, particularmente, este problema é bastante grave, pois são locais onde o uso de antibióticos é rotineiro, e cepas multirresistentes são selecionadas e propagadas com facilidade nestes locais.

Outro fato importante, segundo GOLBERG 1997, é o efeito algumas vezes cegante e paralizante da disponibilidade dos antibióticos, que induziu a uma geração de cirurgiões a reverter uma despreocupação negligente com detalhes mínimos do comportamento cirúrgico asséptico. SLOTS, 1996, relata o fato de que muitos dentistas ainda prescrevem antibióticos "profiláticos" após procedimentos de cirurgia oral para "prevenir" seqüelas de infecções pós-operatórias, quando não existe risco de sérias infecções ou bacteremias.

Atualmente existe uma grande preocupação com o controle e a prevenção da infecção cirúrgica, pois numa pesquisa de 10 anos, dos Centros de Controle de Doenças, no projeto SENIC (Estudo para Eficácia do Controle das Infecções Hospitalares), revelou que 25% de todas as infecções hospitalares se desenvolveram a partir de feridas cirúrgicas (GOLBERG, 1997).

Segundo TOPIAZIAN 1997, o surgimento de microorganismos resistentes, pode ser controlado adotando algumas medidas simples, tais como:

- indicar o uso de antibióticos somente quando realmente for necessário, e sempre que possível selecioná-los através de testes de sensibilidade microbiana;
- preferir vias de administração sistêmica ao invés de tópica;
- usar concentrações adequadas para produzir o efeito desejado;
- optar por antibióticos de pequeno espectro, quando o antibiograma determina diversos antibióticos, evitando assim exposição desnecessária de outras bactérias a este antimicrobiano

## DISCUSSÃO

Sem dúvida a descoberta e indicação de antibióticos foi um grande avanço no



tratamento de doenças infecciosas e reduziu bastante os índices de mortalidade, em consequência destas enfermidades. Concordamos com SLOTS, 1996 quando cita que junto com campanhas de vacinações mais abrangentes, o uso de antibióticos tem sido fundamental no controle de doenças, e que antagonizando este fato, do mal uso destes fármacos um grave problema surgiu e está presente até hoje, e é caracterizado pela resistência bacteriana.

GOLBERG 1997, salienta um fato que julgamos indispensável mencionarmos quando o assunto é resistência microbiana, que é o surgimento de uma geração de cirurgiões despreocupados com os princípios assépticos, baseado no grande número de antibióticos disponíveis. SLOTS 1996, cita o fato de muitos cirurgiões dentistas prescreverem antibióticos "profiláticos", quando não existem grandes riscos de infecções pós-cirúrgicas, o que vem complementar o comentário anterior e aumentar a nossa preocupação com estes fatos. Em nossa opinião é extremamente preocupante este tipo de postura profissional, pois além de estar sendo negligenciado um dos princípios fundamentais da técnica cirúrgica, alia-se o fato de que os próprios profissionais da saúde são responsáveis pela indicação indiscriminada de medicamentos, e que têm como consequência a seleção de microorganismos resistentes.

ALEXANDER, 1971 já comentava o fato de que com a destruição da microbiota indígena, havia a emergência de uma microbiota resistente e as vezes altamente virulenta, pois segundo PETERSON, 1996 a microbiota normal age como um mecanismo de defesa contra infecções por

outras espécies microbianas. Conhecendo este fato é inadmissível que profissionais da saúde não tenham cuidado e critérios absolutamente bem definidos na hora de prescreverem antibióticos para seus pacientes e acabem tornando-se negligentes no exercício da profissão.

Não podemos deixar de mencionar que existem outras causas igualmente importantes do surgimento de microorganismos resistentes, como o grande número de pacientes imunodeprimidos com suas defesas orgânicas comprometidas. A automedicação também é um fato preocupante visto que é bastante fácil adquirir antibióticos sem receitas médicas e grande parte da população acaba indo diretamente às farmácias e utilizando estes medicamentos de uma maneira absolutamente empírica e desinformada, muitas vezes fazendo uso de antimicrobianos que nem são indicados, usando drogas de amplo espectro ou em doses inadequadas. O uso veterinário de antibióticos acaba fazendo com que os animais se tornem reservatórios de bactérias resistentes, que são transmitidas aos seres humanos via alimentação.

Além disso, o emprego maciço de antibióticos em hospitais, modificou o tipo e as características da população microbiana nestes locais, selecionando bactérias extremamente resistentes e altamente virulentas. Isto provoca um problema bastante sério caracterizado pela ocorrência de superinfecções por bactérias resistentes à múltiplos antibióticos e de difícil tratamento. Felizmente podemos observar que atualmente já existe uma preocupação maior com alguns cuidados básicos, como o controle da infecção da ferida cirúrgica, que segundo GOLBERG 1997 é respon-

sável pelo surgimento de 25% das infecções hospitalares.

Na verdade, o sério problema da resistência microbiana pode ser controlado com algumas medidas simples, mas também é fundamental que haja uma modificação no perfil do cirurgião dentista e dos profissionais da área da saúde, sendo mais criteriosos na prescrição de medicamentos, controlando sua comercialização e orientando seus pacientes sobre os riscos reais do uso indiscriminado de antibióticos.

## CONCLUSÃO

1- O uso de antibióticos é fundamental na Odontologia e na Medicina, sendo um importante aliado no controle das doenças infecciosas.

2- O seu uso indiscriminado seja por indicação incorreta, falta de informação, tanto na medicina como na veterinária, acabou expondo um grande número de microorganismos a estes fármacos, desenvolvendo resistência e podendo provocar superinfecções de difícil tratamento.

3- O controle de infecções em hospitais, através de cuidados essenciais com os pacientes, requer treinamento adequado para toda equipe da área da saúde, para evitar que haja disseminação de infecções neste ambiente, caracterizado pela presença de bactérias resistentes e altamente virulentas.

4- É responsabilidade de todos profissionais da área da saúde exercerem controle para evitar a ocorrência de resistência bacteriana, com medidas como o uso de testes de sensibilidade microbiana à antibióticos, prescrição correta destes fármacos e sempre que possível usar antimicrobianos de pequeno espectro.

## 5- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1 - ALEXANDER, M. Microbial Ecology, 1971 In: SANDHAM, H. J. Criteria for the Assesment of Adverse Effects of Chemoterapy on the Oral Microflora. *J Dent Res*, v. 73, n. 3, p. 692-694, mar/1994.

2 - GOLBERG, M. H. Prevenção e Controle da Infecção no Paciente Cirúrgico. In TOPAZIAN, R. G.; GOLBERG, M. H. *Infeções Maxilofaciais e Oraís*. São Paulo: Santos, 1997 p. 518-536.

3 - GREGORI, C. *Cirurgia Buco-Dento-Alveolar*. São Paulo: Sarvier, 1996. 272p.

4 - NEDER, A. C. *Farmacoterapia para Cirurgões Dentistas*. 8.ed. São Paulo: Auggraf, 1984, 421 p.

5 - NEIDLE, E. A & YAGIELA, J. A *Farmacologia e Terapêutica para Dentistas*. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. 608 p.

6- PETERSON, L. J. et alli. *Cirurgia Oral e Maxilofacial Contemporânea*. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. 702 p.

7- SILVA, P. *Farmacologia*. 3.ed. Rio de

Janeiro: Guanabara Koogan, 1989. 1322 p.

8- SANDHAM, H. J. Criteria for the Assesment of Adverse Effects of Chemoterapy on the Oral Microflora. *J Dent Res*, v. 73, n. 3, p. 692-694, mar/1994.

9- SLOTS, J. & PALLASCH, T. J. Dentist's Role in Halting Antimicrobial Resistance. *J Dent Res*, v. 75, n. 6, p.1338-1341, 1996.

10- TOPAZIAN, R. G.; GOLBERG, M. H. *Infeções Maxilofaciais e Oraís*. São Paulo: Santos, 1997. 650p.