

SELEÇÃO DE BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES NO CONTEXTO HOSPITALAR: IMPORTÂNCIA DO TESTE DE SENSIBILIDADE AOS ANTIMICROBIANOS PARA UMA CORRETA FARMACOTERAPIA

Data de aceite: 02/05/2023

Vítor Soares de Meira

Farmacêutico Clínico do Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte/MG, Brasil;
Pós-Graduando em Farmácia Clínica em Antibioticoterapia pela Faculdade Unyleya;
<http://lattes.cnpq.br/3136579059975584>

Thaís Monteiro Alves

Pesquisadora Farmacêutica do Hospital Ciências Médicas, Belo Horizonte/MG, Brasil;
Mestranda em Medicamentos e Assistência Farmacêutica pela Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG;
<http://lattes.cnpq.br/3914328142090907>

Roberta Dias Rodrigues Rocha

Farmacêutica Bioquímica docente do Curso de Farmácia do Centro Universitário Newton Paiva, Belo Horizonte/MG, Brasil;
Doutora em Ciências da Saúde, área Imunologia pela Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Pesquisa René Rachou (IRR - FIOCRUZ MINAS);
<http://lattes.cnpq.br/2502975327477453>

a importantes infecções bacterianas, em pacientes hospitalizados. Entretanto, tem-se observado, em todo o mundo, a utilização de antibióticos de maneira indiscriminada e irracional, resultando na seleção de cepas multirresistentes aos antimicrobianos. Considerando este problema de saúde pública, o presente estudo foi elaborado com o intuito de demonstrar as causas e consequências do uso irracional de antibióticos e discutir a implantação de medidas de controle que evitem a seleção e disseminação de bactérias resistentes a antibióticos. Para tal, foi realizada uma revisão narrativa de literatura, com análise descritiva e qualitativa, elaborado mediante utilização de conteúdos publicados nas bases de dados Google Acadêmico, SciELO, BVS e LILACS, no período de 2012 a 2022. Desta forma, essa revisão aborda as consequências da resistência aos antibióticos, o aumento da morbidade e mortalidade, o prolongamento no tempo de internação, a elevação do risco de complicações, o aumento dos custos financeiros, bem como a redução do estoque de antibióticos disponíveis para tratar doenças infecciosas. Conclui-se que todos esses fatores evidenciam a necessidade de se adotar ações que visem a prevenção da

RESUMO: No âmbito hospitalar, o uso da terapia antimicrobiana é frequente e contribui de forma significativa no combate

resistência bacteriana como: a implementação do *Antimicrobial Stewardship Program* (ASP) e uso de ferramentas de auxílio como o Teste de Sensibilidade aos Antimicrobianos (TSA), para orientar a escolha da terapia antimicrobiana mais adequada, correta e segura. Cabe ressaltar, que o profissional farmacêutico contribui de forma relevante na implementação de ações que estimulam o uso racional de antimicrobianos e condutas de prevenção da resistência antimicrobiana.

PALAVRAS-CHAVE: Antimicrobianos. Resistência Microbiana. *Antimicrobial Stewardship Program*. Teste de Sensibilidade aos Antimicrobianos. Farmacêutico.

SCREENING FOR MULTIDRUG-RESISTANT BACTERIA IN THE HOSPITAL SETTING: IMPORTANCE OF ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING FOR CORRECT PHARMACOTHERAPY

ABSTRACT: In the hospital environment, the use of antimicrobial therapy is frequent and contributes significantly to combat important bacterial infections in hospitalized patients. However, the indiscriminate and irrational use of antibiotics has been observed worldwide, resulting in the selection of multidrug-resistant strains. Considering this public health problem, the present study was designed to demonstrate the causes and consequences of the irrational use of antibiotics, and to discuss the implementation of control measures to prevent the selection and spread of antibiotic-resistant bacteria. To this end, a narrative literature review was conducted, with descriptive and qualitative analysis, prepared by using content published in Google Academic, SciELO, BVS and LILACS databases, in the period from 2012 to 2022. Thus, this review addresses the consequences of antibiotic resistance, increased morbidity and mortality, longer hospital stays, increased risk of complications, increased financial costs, as well as the reduction in the stock of antibiotics available to treat infectious diseases. We conclude that all these factors highlight the need to adopt actions aimed at preventing bacterial resistance such as: the implementation of the Antimicrobial Stewardship Program (ASP) and the use of tools such as the Antimicrobial Susceptibility Test (AST) to guide the choice of the most appropriate, correct, and safe antimicrobial therapy. It is noteworthy that the pharmaceutical professional contributes significantly to the implementation of actions that encourage the rational use of antimicrobials and conducts to prevent antimicrobial resistance.

KEYWORDS: Antimicrobials. Microbial resistance. Antimicrobial Stewardship Program. Antimicrobial susceptibility testing. Pharmacist.

1 | INTRODUÇÃO

A resistência de microrganismos aos antibióticos representa, atualmente, uma das maiores ameaças à saúde global, colocando em risco a saúde humana. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a resistência antimicrobiana (RAM), ou seja, a ocorrência de bactérias capazes de se multiplicar mesmo na presença de concentrações relativamente altas de antimicrobianos, tem sido um dos principais desafios mundiais na saúde pública. A RM ocorre naturalmente ao longo do tempo, geralmente por meio de alterações genéticas, no entanto, o uso indevido e excessivo de antimicrobianos (ATM) está acelerando esse processo. Como resultado, os medicamentos tornam-se ineficazes e

as infecções persistem no corpo, aumentando o risco de propagação a outras pessoas e de causar sérias complicações e óbitos nos pacientes (OMS, 2012).

As estimativas apontam que as bactérias resistentes causem 700.000 mortes por ano, bem como um aumento considerável de custos na assistência à saúde. Em 2050, a perspectiva é de que este número chegue a 10 milhões de mortes anuais, que seja a principal causa *mortis* mundial, e que o custo na assistência à saúde alcance a 100 trilhões de dólares/ano, um relevante prejuízo econômico (O'NEILL, 2016; ONU, 2019).

O aumento RAM está diretamente relacionado ao uso excessivo e tratamento empírico inadequado dos medicamentos disponíveis. O uso indiscriminado de antibióticos por instituições de saúde, pela população e em práticas agropecuárias tem contribuído para o crescimento da resistência a esses medicamentos, especialmente no âmbito hospitalar, afetando diretamente a segurança do paciente. As consequências vão desde o agravamento de enfermidades, prolongamento de internações, necessidade de doses elevadas e diferentes medicamentos, aumentando o risco de efeitos adversos, e até óbitos, em casos extremos (ANVISA, 2019; OMS, 2012).

Alguns microrganismos, principalmente aqueles mais prevalentes em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), como *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter* spp. e *Pseudomonas aeruginosa* que já possuíam uma base limitante de tratamento, tornaram-se infecções ainda mais difíceis de se combater, impactando diretamente no aumento do tempo de permanência hospitalar, elevações de custos assistenciais de cuidados em saúde e prognóstico desfavorável, com maior taxas de morbimortalidade (ANVISA, 2019).

Fatores que impulsionam o crescimento desta resistência em hospitais estão diretamente relacionados com falhas no processo de cuidado hospitalar consciente e ausência de uma gestão clínica interdisciplinar. Estimativas apontam que 50% dos ATM prescritos são utilizados de forma incorreta estando relacionados ao uso irracional, tais como: a utilização de subdose ou sobredose, indicações de focos não definidos, como febre de origem obscura, sem diagnóstico definido; tratamentos para infecções virais que contribuem para a seleção de cepas multirresistentes. Recentemente, houve outro sério agravante, o uso indevido de antibióticos durante a pandemia de COVID-19, contribuindo para a aceleração do surgimento e disseminação da resistência microbiana (CASTRO *et al.*, 2021).

Diante deste cenário, é de fundamental importância e extrema urgência que hospitais invistam em soluções interdisciplinares e na adoção de programas e ferramentas que possam promover reduções no uso irracional dos antibióticos, no desenvolvimento de resistência bacteriana e consequente nos custos à saúde. Considerando a relevância do tema, este trabalho tem por objetivo descrever o aumento de cepas multirresistentes no âmbito hospitalar, abordar estratégias para racionalizar o uso dos antimicrobianos e o papel do profissional farmacêutico neste processo.

2 | METODOLOGIA

Trata-se uma revisão narrativa de literatura por meio de artigos indexados em bases de dados eletrônicas das plataformas Google Acadêmico, Biblioteca Eletrônica Científica Online - SciELO (*Scientific Eletronic Library Online*), BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), referente ao período de 2012 a 2022, bem como bases de dados do Ministério da Saúde. Foram utilizados os descritores em português e inglês e suas combinações: Antimicrobiano, Resistência Bacteriana Múltipla, Infecção Hospitalar; Programa de Controle de Infecção Hospitalar (PCIH), Gestão de Antimicrobianos. Os critérios de inclusão definido para seleção dos artigos foram documentos nacionais e internacionais que estejam dentro da delimitação do tema. Os critérios de exclusão foram os artigos que não se enquadram dentro do tema.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Antimicrobianos e desenvolvimento de resistência bacteriana

A descoberta da penicilina, na década de 1930, deu origem à “Era dos Antimicrobianos” e foi de extrema relevância para a humanidade. A utilização de ATM desempenha um papel fundamental possibilitando o tratamento de infecções, até então, consideradas não tratáveis, o que limitava à expectativa de vida. O uso de antibióticos (ATB) foi ainda empregado, com sucesso, em cirurgias de pequeno e grande porte, transplantes, tratamento complementar de neoplasias, na agricultura e na pecuária, por meio do avanço da medicina e novas tecnologias (OMS, 2017).

Os ATB possuem a função básica de prevenir o crescimento de microrganismos, afetando sua sobrevivência e reprodução. O primeiro ATB, a penicilina, foi descoberto pelo médico Alexander Fleming. Em seu trabalho, pesquisando colônias de *Estafilococos*, observou que onde havia crescimento de fungos não era identificada o crescimento de colônias de *Estafilococos*, bem como de outras espécies como *Streptococos*, *Pneumococos*, *Gonococos*, *Meningococos*, bacilos da difteria e da gangrena. Após a identificação do fungo *Penicillium notatum*, como precursor da inibição destes MO em cultura, a penicilina, nome dado a substância produzida pelo *Penicillium* foi introduzida no meio científico como fármaco para utilização em diversos tipos de infecções. A produção deste ATB foi um marco na antibioticoterapia moderna combatendo a proliferação dos MO em medidas curativas e preventivas (PEREIRA, 2018).

No entanto, com o aumento da utilização em massa dos ATB para uso terapêutico/profilático, surgiu um novo e relevante desafio, a resistência bacteriana. Ao longo da exposição aos ATM as bactérias desenvolveram mecanismos bioquímicos capazes de tolerar a pressão seletiva e a exposição desnecessária e inadequada dos ATM proporcionou um microambiente em que bactérias desenvolvessem de forma mais

acelerada mecanismos de resistência há alguns fármacos utilizados durante a terapia. Tal resistência aos antimicrobianos pode ocorrer por diferentes mecanismos, tais como: alteração da permeabilidade celular ao antimicrobiano; expulsão do antimicrobiano por bombas de efluxo; alteração do sítio de ação do antimicrobiano e inativação enzimática. Cabe ressaltar, que tais mecanismos podem coexistir em uma mesma cepa bacteriana, tornando-a resistente a diferentes classes de antimicrobianos, gerando um perfil de multirresistência (BLAIR *et al.*, 2015; DA COSTA, 2017; MUNITA & ARIAS, 2016).

Na “inativação enzimática” a bactéria produz enzimas que por mecanismos de hidrólise (que ocorre principalmente com os β -lactâmicos), oxidação (que ocorre com as tetraciclínas) ou transferência de grupos químicos (que ocorre em diferentes classes de fármacos), a bactéria é capaz de inativar o fármaco (Figura 1A). O mecanismo de inativação mais conhecido é o da β -lactamase, neste, a bactéria produz uma enzima que hidrolisa o anel β -lactâmico da classe dos ATB das penicilinas e cefalosporinas, porém existem algumas espécies como, por exemplo, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus* e *Escherichia coli* que só hidrolisam substratos de penicilinas, mas não a da classe da cefalosporinas, já as *Pseudomonas aeruginosas* e algumas espécies de *Enterobacter*, possuem um espectro maior, podendo assim hidrolisar o anel β -lactâmico destas duas classes. Os carbapenêmicos que possuem alta resistência a hidrólise por penicilase e cefalosporinase, são hidrolisados por uma metalo- β -lactamase (BLAIR *et al.*, 2015; DA COSTA, 2017; KATZUNG & VANDERAH, 2022). Enzimas como a cloranfenicol aciltransferases, aminoglicosídeos aciltransferases, virginamicina aciltransferases e macrolídeo quinases são transferases que conferem respectivamente resistência ao cloranfenicol, aminoglicosídeos, estreptograminas e macrólídeos, e podem ser detectadas em bactérias como *Staphylococcus aureus*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosas* (DA COSTA, 2017).

Cada antimicrobiano possui um alvo específico na célula bacteriana para realizar a sua ação e essa interação, antimicrobiano e sítio de ação, é muito específica. Assim, o mecanismo de “alteração do sítio de ação” faz com que as bactérias se tornem resistente ao antimicrobiano (Figura 1B). Essas modificações podem ocorrer por mutações em genes que codificam as proteínas-alvo, levando a ausência, alteração da estrutura ou da expressão do sítio de ação; ou por aquisição de genes que codificam alguma proteção ao sítio de ação (BLAIR *et al.*, 2015). Nesse mecanismo, as bactérias agem alterando as Proteínas Ligadoras da Penicilina (PBP), que em conjunto com outros polímeros são responsáveis pela formação da parede celular e provocando assim sua alteração estrutural diminuem a afinidade ao fármaco impedindo a lise celular, pois a droga não irá interferir na ligação cruzada dos polímeros formadores da parede celular. Este mecanismo está presente nos *Staphylococcus* Resistentes a Meticilina (MRSA), *Enterococcus* e *Pneumococos* resistentes a penicilina (DA COSTA, 2017; KATZUNG & VANDERAH, 2022). Essa resistência é causada pelo comprometimento na penetração do ATB até as PBP-alvo, sendo somente observado em espécies Gram-negativas, devido à falta de permeabilidade na membrana

externa presente nos MO Gram-negativos, mas não em bactérias Gram-positivas. Somente a redução no canal de passagem da droga até o MO não é o suficiente para conferir resistência ao MO, visto que alguma quantidade de ATM é penetrada, porém essa barreira torna-se importante na presença de β -lactamase, que durante sua penetração lenta consegue hidrolisar este anel presente em algumas classes de ATB (KATZUNG & VANDERAH, 2022).

O sistema de “expulsão do antimicrobiano por bomba de efluxo” são por proteínas que em conjunto formam uma canal com capacidade de transportar os ATB do meio intracelular para o extracelular, mantendo as concentrações internas as mais baixas possíveis, mecanismo associado as bactérias tanto Gram-negativas quanto positivas (Figura 1C). Cabe ressaltar, que este tipo de resistência pode ser transmitido por conjugação ou transdução, afetando todas as classes de ATM existentes, sendo que os mais afetados são a da tetraciclina. Como exemplos, tem-se a bomba de efluxo a outros fármacos como aos aminoglicosídeos, sulfonamidas e cloranfenicol; a classe dos macrolídeos, em conjunto com o efluxo a produção de metilase produz resistência em bactérias Gram-positivas e cria resistência cruzada entre a eritromicina e a outros macrolídeos; e por último a classe da fluoroquinolonas, possui também a possibilidade de resistência cruzada a todos os fármacos nas espécies *Estafilococos*, *Pseudomonas* e *Serratia* (KATZUNG & VANDERAH, 2017; DA COSTA, 2017).

Sobre a “alteração da permeabilidade da membrana”, sabe-se que os fármacos podem penetrar a membrana celular da bactéria por três meios conhecidos: difusão passiva ou simples, o fármaco do meio extracelular para o intracelular de forma sem gasto energético para que este processo ocorra; por difusão facilitada, sendo necessário auxílio de proteínas transportadoras denominadas porinas; ou por *self promoted uptake* (Figura 1D). Desta forma os fármacos hidrofílicos penetram na membrana através das porinas (β -lactâmicos) ou por *self promoted uptake* (aminoglicosídeos) (BAPTISTA *et al.*, 2013; DA COSTA, 2017). Assim, neste tipo de resistência a alteração na estrutura da membrana pode provocar alteração na permeabilidade do fármaco seja na quantidade, tamanho ou seletividade das porinas. As classes dos aminoglicosídeos, fosfomicina, quinolonas e tetraciclina são as mais afetadas por este tipo de resistência (BAPTISTA *et al.*, 2013).

Esses eventos de mutação contribuem para a evolução e adaptação bacteriana e a transferência horizontal de genes é a principal responsável pela rápida proliferação de genes de resistência aos antimicrobianos entre bactérias, podendo haver transferência entre microrganismos de uma mesma espécie e também entre espécies e gêneros distintos. A denominada “transferência horizontal de genes” ocorre através da: conjugação, da transformação ou da transdução e envolve diferentes elementos genéticos móveis como plasmídeos, transposons, sequências de inserção, integrons, bacteriófagos e ilhas genômicas (SOUCY, HUANG, GOGARTEN, 2015; VON WINTERSDORFF *et al.*, 2016).

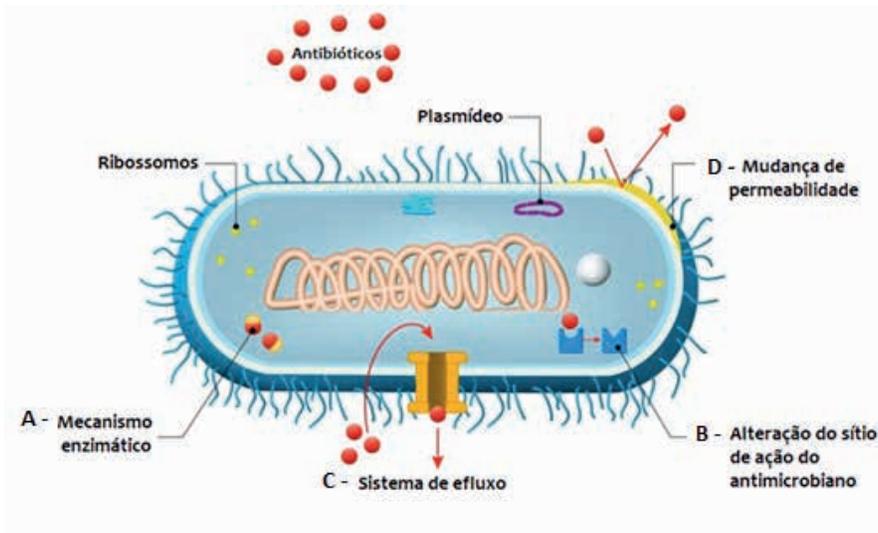


Figura 1 - Representação esquemática de quatro mecanismos de resistência bacteriana: (A) Destruição enzimática, (B) Alteração do sítio de ação, (C) Resistência por bomba de efluxo e (D) Mudança da permeabilidade da membrana externa.

Fonte: <https://med-cmc.com/resistencia-bacteriana-una-crisis-actual/>. Acesso 15 de abril de 2023.

O processo de “conjugação” se dá pelo contato direto entre essas bactérias que trocam entre si o material genético. Uma bactéria é denominada doadora, transferindo seu material genético através de plasmídeos para a bactéria denominada receptora (Figura 2A). Vários genes de resistência aos antimicrobianos são carreados por plasmídeos: genes codificadores das carbapenemases e determinantes de resistência para quinolonas, sulfonamidas, trimetoprima, cloranfenicol, tetraciclina e aminoglicosídeos, tornando a cepa bacteriana multirresistente (BAPTISTA *et al.*, 2013).

O processo de “transformação” ou processo de transferência genética ocorre quando uma bactéria adquire um DNA livre de uma outra bactéria que desenvolveu RAM. A bactéria doadora ao sofrer lise expõe o material genético DNA com RAM que é captado por uma outra bactéria. Assim, a bactéria receptora desse material recebe a resistência a alguns fármacos (Figura 2B). Ocorre com maior frequência nas espécies de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Bacillus subtilis* e *Staphylococcus* sp. (BAPTISTA *et al.*, 2013; LIMA & BENJAMIN, 2017).

Por sua vez, a “transdução” ocorre com o auxílio de bacteriófagos; um bacteriófago captura o material genético com RAM, de uma bactéria ao infectá-la, e transfere este material a outra célula. Logo, este bacteriófago exerce papel de vetor transportando pequenas partes do DNA entre bactérias, proporcionando a transdução de resistência bacteriana (Figura 2C). A resistência à tetraciclina e gentamicina em *Enterococcus* spp ocorre por este mecanismo (BAPTISTA *et al.*, 2013; LIMA & BENJAMIN, 2017).

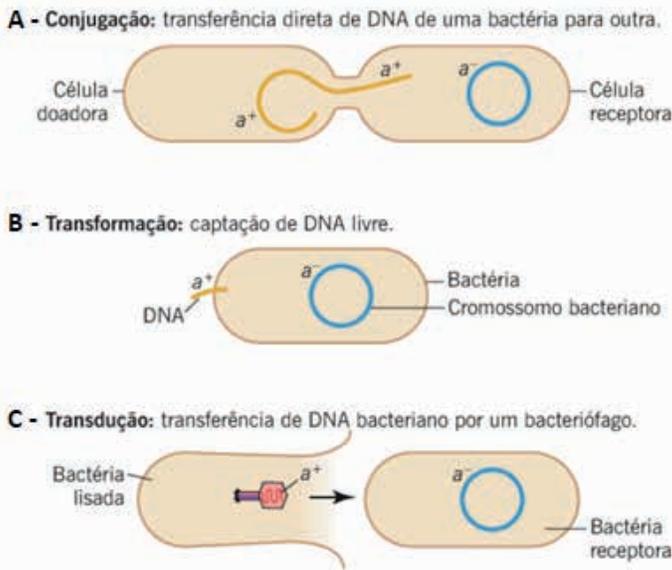


Figura 1 - Os três tipos de transferência horizontal gênica em bactérias: (A) Conjugação; (B) Transformação; (C) Transdução.

Fonte: Disponível em: https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/5647099/mod_resource/content/0/Cap%208_Gene%CC%81tica%20das%20Bacte%CC%81rias_Snustad.pdf (adaptada). Acesso: 14 de abril de 2023.

3.2 Seleção de cepas multirresistentes em ambiente hospitalar e medidas de controle

De um modo geral, estudos apontam que 40% dos pacientes hospitalizados são tratados com ATM, sendo que seu emprego inadequado pode proporcionar o surgimento cada vez maior de MO resistentes (DA COSTA, 2017; DE MELO *et al.*, 2019). No entanto, a utilização de ATM está concentrada especialmente nas UTI. Estima-se que 50% dos pacientes internados nas UTI utilizam ATM devido ao seu estado crítico e outras comorbidades que o afetam. O tratamento precoce com estes medicamentos reduz mortalidade em quadros de sepse, entretanto, o uso indiscriminado acarreta uma exposição desnecessária, aumentando o risco de eventos adversos, interações medicamentosas, aquisição de infecções concomitantes por outros MO, fungos e *Clostridium difficile* (tanto no paciente, quanto na microbiota hospitalar), e aumento no custo e permanência na internação e seleção de cepas multirresistentes (ANVISA, 2019; CASTRO *et al.*, 2021).

Nesta condição clínica e em ambiente hospitalar, os pacientes estão mais suscetíveis, com baixa imunidade e podem estar colonizados por Microrganismos Multirresistentes (MR), em mucosas e superfície cutânea (mesmo sem apresentar sinais/sintomas clínicos); além disto, os MR podem estar presentes no microbioma hospitalar (OLIVEIRA *et al.*, 2017).

A utilização indiscriminada e incorreta de ATB está relacionado a ambientes onde

não se possui um sistema de saúde atualizado e com uma equipe multiprofissional sensibilizada, capacitada e efetiva. A utilização irracional de ATM sem prescrição, sem teste de sensibilidade prévio, em infecções tanto bacterianas quanto virais, contribui para o aumento da taxa de resistência desses microrganismos, devido ao uso sem indicações bem definidas e critérios bem estabelecidos. O consumo excessivo e de forma empírica de antibióticos na UTI tem favorecido o aparecimento de de cepas resistentes e multirresistentes (GUTEMA *et al.*, 2018). Desta forma, as bactérias multirresistentes estão cada vez mais frequentes nos ambientes hospitalares.

Segundo a OMS, há uma significativa taxa de resistência nos seguintes microrganismos *K. pneumoniae* contra fármacos como carbapenêmicos e cefalosporinas; *E. coli* contra cefalosporina e fluoroquinolona; *Streptococcus pneumoniae* contra penicilina; espécies de *Shigella* contra fluoroquinolonas, *Mycobacterium tuberculosis* contra fluoroquinolona, isoniazida e rifampicina; *Salmonella* não-tifóide contra fluoroquinolonas e *Neisseria gonorrhoeae* contra cefalosporina. Para Souza *et al.* (2015), no Brasil, além dos microrganismos supracitados, há ainda altas taxas de resistência em *Pseudomonas* sp. e *S. aureus* (TANWAR *et al.*, 2014).

Cabe ressaltar, que o impacto da resistência bacteriana afeta todos os envolvidos no processo, desde aqueles envolvidos na indicação, no fornecimento e em uso de antimicrobianos. O prescritor tem o custo da ineficácia da terapêutica, com eventual perda de pacientes; o paciente tem o custo da doença não solucionada, risco e eventual óbito. Para o Sistema Público de Saúde, há o gasto excessivo, desequilibrando recursos geralmente escassos. Por sua vez, na visão social, há uma redução na saúde com a ocorrência de infecções mais graves, com menos fármacos eficazes para a população e desfechos desfavoráveis, incluindo a morte (RODRIGUES & BERTOLDI, 2010).

São várias e graves as consequências de infecções por essas e outras bactérias multirresistentes. Neste sentido, o crescimento iminente de MR, decorrente de seu uso inadequado, alerta para a urgência de medidas preventivas para conter o aumento destas cepas. Neste contexto, uma das estratégias para racionalizar o uso dos antimicrobianos é a utilização do *Antimicrobial Stewardship Program* (ASP). O ASP refere-se ao um conjunto de ações sinérgicas resultantes de decisões de uma equipe interdisciplinar voltadas para o uso racional dos antimicrobianos e ao apoio ao Teste de Suscetibilidade ao Antimicrobiano (TSA), no intuito de se obter resultados mensuráveis em termos clínicos, microbiológicos e econômicos, tais como: contenção no aumento de cepas multirresistentes, garantia do aumento da segurança do paciente e na diminuição de gastos desnecessários com antimicrobianos e insumos farmacêuticos (CASTRO *et al.*, 2021; COOK & GOOCH, 2015; PEREIRA, 2021).

Cabe ainda ressaltar a importância do conhecimento e da aplicação das recomendações sugeridas na Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde, publicada em 2017,

pela Agência Nacional de Vigilância em Saúde (ANVISA). Essa Diretriz faz parte do Plano Nacional para a Prevenção e o Controle da Resistência Microbiana nos Serviços de Saúde e representa uma das importantes estratégias e esforços nacionais de enfrentamento à resistência aos antimicrobianos (BRASIL, 2019).

Neste contexto, o farmacêutico, profissional da saúde com formação centrada nos fármacos, nos medicamentos e na assistência farmacêutica e, de forma integrada, com formação em análises clínicas, se enquadra nos dois grandes polos de controle do avanço da multirresistência antimicrobiana. Como farmacêutico clínico, realiza a auditoria de antimicrobianos, introduz e aplica as diretrizes do ASP, implementa estratégias como o Programa *Stewardship*. Como farmacêutico analista clínico, age no âmbito laboratorial aplicando ferramentas que auxiliam na melhor escolha do tratamento, realizando e interpretando o Teste de Sensibilidade aos Antimicrobianos (TSA), com qualidade e eficiência (FRANCO *et al.*, 2015).

3.3 Teste de Sensibilidade aos Antimicrobianos para uma correta terapia antimicrobiana

Uma das estratégias mais eficientes para se aplicar em ambientes hospitalares é o *Antimicrobial Stewardship Program* (ASP) ou Programa *Stewardship*. Este programa visa otimizar a prescrição de ATB e assim, garantir o efeito máximo farmacoterapêutico, reduzindo a ocorrência de EA, prevenindo a seleção e disseminação de MR, diminuindo o custo da assistência. Dentro do programa de auditoria prospectiva pode ser incluído: coleta de informações de sugestão e *feedback*, restrição de dispensação, gestão de tempo de tratamento, descalonamento, escalonamento, *switch therapy*, bem como a utilização de ferramentas laboratoriais de auxílio que irão direcionar corretamente a utilização dos ATM (ANVISA, 2019; CASTRO *et al.*, 2021).

Uma das ferramentas valiosas para o direcionamento correto da utilização dos ATM que pode ser realizado pelo farmacêutico analista clínico no laboratório de microbiologia hospitalar é o Teste de Sensibilidade aos Antimicrobianos (TSA), que permite a determinação dos perfis de sensibilidade microbiana. Para tal, o TSA deve ser padronizado e normatizado (BRASIL, 2018).

A determinação do perfil de sensibilidade é fundamental para a escolha terapêutica adequada e individualizada. Os testes de sensibilidade baseados no método de disco-difusão emitem o resultado qualitativo como “sensível, intermediário, resistente” ou em algumas situações, “não sensível”. Após a liberação deste resultado, a equipe médica reavalia a terapia antimicrobiana e faz as adequações necessárias. Para alguns pacientes considerados críticos, ou seja, gravemente enfermos, é importante determinar a concentração inibitória mínima para antimicrobianos que serão utilizados no tratamento, como os carbapenêmicos. Com essa informação o clínico pode avaliar a necessidade do uso de doses mais altas ou de infusão mais prolongada do antimicrobiano.

Para a utilização do TSA é necessário seguir as normas implementadas pelo *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Test* (EUCAST). No Brasil utilizamos os critérios e recomendações do *Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Test* (BrCAST) que é reconhecido pelo EUCAST e que verificam e validam os tipos de teste de TSA que serão implementados, tais como: disco-difusão, sistemas automatizados, testes de gradiente, dentre outros (BrCAST, 2021).

O método de disco-difusão é o método mais difundido e utilizado em rotina laboratorial para a realização do TSA, devido ao seu fácil uso, por cobrir a maioria dos organismos pesquisados e possuir uma gama de ATM que podem ser testados. Estas técnicas são descritas e devem ser seguidas de acordo com BrCAST-EUCAST para que se possa garantir resultados confiáveis e fidedignos (BrCAST, 2021).

O método de disco-difusão ou Kirby-Bauer, utiliza discos de papel de filtro impregnados com antimicrobianos. Tais discos são colocados em placas de meio de cultura sólido previamente semeadas com um inóculo da bactéria a ser testada. O antimicrobiano se difunde no meio de cultura a partir do disco de forma radial e, dependendo de sua atividade frente à bactéria avaliada, ocorre a formação, ou não, de um halo de inibição ao redor do disco, que é mensurado em milímetros. Por exemplo, para a pesquisa de *Enterobacterales*, *Acinetobacter spp.* e *Staphylococcus spp.* utiliza-se o MH ágar e para o *Haemophilus influenzae* utiliza-se o meio MH-F ágar. Após a inoculação das amostras biológicas nestes meios, são colocados sobre os meios discos que possuem um ATB específico. Após o período de incubação é possível verificar halos de inibição, indicando a ação antimicrobiana sobre aquele MO em avaliação. Pode ser também ser verificado o *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC) que é a menor concentração *in vitro* capaz de inativar o MO. Seria necessária realização deste controle diariamente ou quatro vezes por semana para ATB de uso rotineiro (BrCAST, 2021).

Após a avaliação dos halos e determinação do MIC de acordo com o ponto de corte estabelecido pelas diretrizes do BrCAST-EUCAST, é confeccionado um laudo apresentando o perfil de sensibilidade dos MO em crescimento na cultura analisada sendo: S = Sensível Dose Padrão: quando há alta probabilidade de sucesso terapêutico utilizando o regime em dose padrão do ATM; I = Sensível, Aumentando a Exposição: quando há alta probabilidade de sucesso terapêutico quando o MO tem sua exposição aumentada ao ATM ajustando-se o regime de dosagem ou sua concentração; R = Resistente: quando há alta probabilidade de falha terapêutica mesmo quando há alta exposição.

Portanto, é de fundamental importância que os Laboratórios de Microbiologia que atendem instituições que manejam bactérias multirresistentes tenham condições técnicas de determinar, no mínimo, a CIM de carbapenêmicos, polimixinas e vancomicina. Além dos testes convencionais para determinação do perfil de sensibilidade, o laboratório pode utilizar testes rápidos para pesquisa de alguns mecanismos de resistência, como carbapenemases. Esses testes (CARBA-NP, Blue CARBA, imunocromatografia) demoram

de 10 minutos a 4 horas e aceleram o processo de decisão, já que o clínico pode reavaliar a terapia antes que o antibiograma completo seja liberado, impactando diretamente no prognóstico do paciente. Assim, é possível verificar a importância de se ter um laboratório de microbiologia capacitado e preparado para emitir um resultado que pode mudar o prognóstico do paciente.

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Visto que o aumento da RAM é uma questão eminente, é possível perceber a máxima necessidade da implementação das práticas de programas de controle de infecção em ambiente hospitalar e de ferramentas laboratoriais de auxílio para evitar/retardar o crescimento de MR nesse ambiente. A participação do farmacêutico na equipe multidisciplinar pode colaborar de forma significativa em dois polos de importância. No Programa *Stewardship*, como farmacêutico clínico, atuando na auditoria de antimicrobianos, aplicando com excelência o ASP, realizando assim racionamento de ATM de forma eficiente e segura; e no contexto laboratorial, como farmacêutico analista clínico, aplicando e comandando a equipe laboratorial na realização e interpretação do TSA e apresentação de laudos precisos que resulte na melhor escolha terapêutica, no tratamento mais eficaz, com melhor resposta, com menores reações adversas ao paciente e contribuindo para a diminuição e propagação da resistência bacteriana. Conclui-se que, é de suma importância para o êxito da implementação dessas diretrizes dentro do âmbito hospitalar a dedicação de recursos humanos, financeiros e tecnológicos, do apoio e colaboração das lideranças interdisciplinares e o apoio eminente do Comitê de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), diminuindo assim a morbidade, custos e menor tempo de internação dos pacientes.

REFERÊNCIAS

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Diretriz para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde**. Brasília, 2017. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/33852/271855/Diretriz+Nacional+para+Elabora%C3%A7%C3%A3o+de+Programa+de+Gerenciamento+do+Uso+de+Antimicrobianos+em+Servi%C3%A7os+de+Sa%C3%BAde/667979c2-7edc-411b-a7e0-49a6448880d4?version=1.0>. Acesso em: 14 de abr. 2023.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Projeto Stewardship Brasil**. Avaliação Nacional dos Programas de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Unidade de Terapia Intensiva Adulto dos Hospitais Brasileiros. Brasília, 2019. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/33852/271855/Projeto+Stewardship+Brasil/435012dc-4709-4796-ba78-a0235895d901?version=1.0>. Acesso em: 14 de abr. 2023.

BAPTISTA, Maria Galvão de Figueiredo Mendes *et al.* **Mecanismos de resistência aos antibióticos**. 2013. Dissertação de Mestrado. Disponível em: <https://reil.ensinulusofona.pt/bitstream/10437/3264/1/Mecanismos%20de%20Resist%C3%Aancia%20aos%20Antibi%C3%B3ticos%20-%20Maria%20Galv%C3%A3o%20Ba.pdf>. Acesso em: 15 de abr. 2023.

BLAIR, Jessica MA *et al.* Molecular mechanisms of antibiotic resistance. **Nature Reviews Microbiology**. v. 13, n. 1, p. 42-51, 2015. Disponível em: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.1043.3859&rep=rep1&type=pdf>. Acesso em: 15 de abr. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Plano de ação nacional de prevenção e controle da resistência aos antimicrobianos no âmbito da saúde única 2018-2022** (PAN-BR) [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019. 24 p. Disponível em: <file:///C:/Users/rober/Contacts/Downloads/plano-nacional-antimicrobianos-pan-br-14fev19-isbn.pdf>. Acesso em: 15 de abr. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Portaria nº 64, de 11 de dezembro de 2018**. Determina aos laboratórios da rede pública e rede privada, de todas as Unidades Federadas, a utilização das normas de interpretação para os testes de sensibilidade aos antimicrobianos (TSA), tendo como base os documentos da versão brasileira do *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 11 dez. 2018. p. 50. Disponível em: <https://aparcih.org.br/noticias-aparcih/portaria-no-64-de-11-de-dezembro-de-2018/2>. Acesso em: 15 de abr. 2023.

BrCAST - **Método de Disco-Difusão para Teste de Sensibilidade aos Antimicrobianos Versão 9.0, janeiro de 2021 do EUCAST**. Versão para o português em 24/6/2021. Disponível em: <https://brcast.org.br/wp-content/uploads/2022/09/06-Me%CC%81todo-de-Disco-Difusa%CC%83o-BrCAST-24-6-2021.pdf>. Acesso em: 15 de abr. 2023.

CASTRO, Keine Monteiro *et al.* Implantação do programa Stewardship de antimicrobianos em hospital de ensino: um projeto piloto. **Infarma-Ciências Farmacêuticas**, v. 33, n. 1, p. 86-94, 2021. Disponível em: <https://www.revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=view&path%5B%5D=2806&path%5B%5D=pdf>. Acesso em: 14 de abr. 2023.

COOK, Paul P.; GOOCH, Michael. Long-term effects of an antimicrobial stewardship programme at a tertiary-care teaching hospital. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 45, n. 3, p. 262-267, 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S092485791400363X>. Acesso em: 14 de abr. 2023.

DA COSTA, Anderson Luiz Pena; JUNIOR, Antônio Carlos Souza Silva. Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura. **Estação Científica (UNIFAP)**, v. 7, n. 2, p. 45-57, 2017. Disponível em: <https://pdfs.semanticscholar.org/e9dd/6f9ef66c2f4cb74b683178b78d45d83d46e6.pdf>. Acesso em: 14 de abr. 2023.

DE MELO, Mariana Sanches *et al.* **Ações para a prevenção e controle da resistência bacteriana em hospitais de grande porte de Minas Gerais**. 2019. Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/31014/1/Mariana%20Sanches%20Mello.pdf>. Acesso em: 15 de abr. 2023.

FRANCO, J. M. P. L. *et al.* O papel do farmacêutico frente à resistência bacteriana ocasionada pelo uso irracional de antimicrobianos. **Rev. Semana Acadêmica. Fortaleza**, v. 1, n. 72, p. 1-17, 2015. Disponível em: https://semanaacademica.com.br/system/files/artigos/o_papel_do_farmaceutico_frente_a_resistencia_bacteriana_0.pdf. Acesso em: 15 de abr. 2023.

GUTEMA, Girma *et al.* Multiple challenges of antibiotic use in a large hospital in Ethiopia—a ward-specific study showing high rates of hospital-acquired infections and ineffective prophylaxis. **BMC health services research**, v. 18, p. 1-7, 2018. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12913-018-3107-9>. Acesso em: 16 de abr. 2023.

KATZUNG, Bertram G.; VANDERAH, Todd W. **Farmacologia básica e clínica**. ed. 13ª. Porto Alegre: AMGH Artmed Editora, Ltda., 2022.

LIMA, Camila Correa; BENJAMIM, Sandra Cristina Calixto; SANTOS, Rosana Francisco Siqueira dos. Mecanismo de resistência bacteriana frente aos fármacos: uma revisão. **CuidArte, Enferm**, p. 105-113, 2017. Disponível em: http://www.webfipa.net/facfipa/ner/sumarios/cuidarte/2017v1/15%20Artigo_Mecanismo%20resist%C3%Aancia%20bacteriana%20a%20antibi%C3%B3ticos_27-07-17.pdf. Acesso em: 15 de abr. 2023.

MUNITA, J. M.; ARIAS, C. A. Mechanisms of antibiotic resistance. Virulence mechanisms of bacterial pathogens. **Microbiology Spectrum**, v. 2016, p. 481-511, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4888801/pdf/nihms715987.pdf>. Acesso: 15 de abr. 2023.

OLIVEIRA, Adriana Cristina et al. Perfil dos microrganismos associados à colonização e infecção em Terapia Intensiva. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, v. 7, n. 2, p. 101-106, 2017. Disponível em: <https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/8302>. Acesso em: 15 de abr. 2023.

OMS. Organização Mundial de Saúde. **A crescente ameaça da resistência antimicrobiana: A crescente ameaça da resistência antimicrobiana: opções de ação: sumário executivo**. 2012. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75389/OMS_IER_PSP_2012.2_por.pdf?sequence=3. Acesso em: 15 de abr. 2023.

OMS. Organização Mundial de Saúde. **Global antimicrobial resistance surveillance system (GLASS) report: early implementation 2016-2017**. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259744/9789241513449-eng.pdf?jsessionid=B7A0FF4D63E3185012A7703E8EE65574?sequence=1>. Acesso em: 14 de abr. 2023.

O'NEILL, Jim. **Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations**. 2016. Disponível em: <https://apo.org.au/sites/default/files/resource-files/2016-05/apo-nid63983.pdf>. Acesso em: 14 de abr. 2023

ONU. Organização das Nações Unidas. Relatório para o Secretário Geral das Nações Unidas. **Não há tempo a perder: acautelar o futuro contra infecções resistentes aos medicamentos relatório para o secretário geral das Nações Unidas abril de 2019**. Resumo das recomendações e mensagens-chave. Disponível: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/antimicrobial-resistance/amr-gcp-tjs/iacg/summaries/iacg_final_summary_pt.pdf?sfvrsn=10e2c329_5. Acesso em: 15 de abr. 2023.

PEREIRA, Ana Leonor; PITA, João Rui. Alexander Fleming (1881-1955): da descoberta da penicilina (1982) ao prémio Nobel (1945). **História: revista da Faculdade de Letras da Universidade do Porto**, v. 6, 2018. Disponível em: <http://aleph.letras.up.pt/index.php/historia/article/view/3787>. Acesso em: 15 de abr. 2023.

PEREIRA, Margarida; POÇAS, Gabriela; ALVES, Valquíria. Impacto do antibiograma seletivo nas uroculturas em cuidados primários. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 57, 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpml/a/7qFSWDM7LSjk5DZZNkKsGny/?format=html&lang=pt>. Acesso em: 15 de abr. 2023.

RODRIGUES, Fernanda d'Athayde; BERTOLDI, Andréa Dâmaso. Perfil da utilização de antimicrobianos em um hospital privado. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15, p. 1239-1247, 2010.

SOUCY, Shannon M.; HUANG, Jinling; GOGARTEN, Johann Peter. Horizontal gene transfer: building the web of life. **Nature Reviews Genetics**, v. 16, n. 8, p. 472-482, 2015.

TANWAR, J., DAS, S., FATIMA, Z. & HAMEED, S. (2014). Multidrug Resistance: An Emerging Crisis. **Interdisciplinary Perspectives On Infectious Diseases**. 2014, (541340), 1-7. Disponível em: <https://downloads.hindawi.com/journals/ipid/2014/541340.pdf>. Acesso: 15 de abr. 2023.

VON WINTERSDORFF, Christian JH et al. Dissemination of antimicrobial resistance in microbial ecosystems through horizontal gene transfer. **Frontiers in microbiology**, v. 7, p. 173, 2016. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2016.00173/full>. Acesso: 15 de abr. 2023.